UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Série Etat N° 20

1° CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'HYDROGÉNATION D'OXIMES DE LA SÉRIE CYCLOBUTANIQUE

2° PROPOSITION DONNÉE PAR LA FACULTÉ

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU GRADE DE

Docteur en Pharmacie

(DOCTORAT D'ÉTAT)

présentée et soutenue le 17 Juin 1947

par

Anne PERNIN

Pharmacien
Diplômée de Microbiologie-Sérologie
et de Chimie biologique
de la Faculté de Pharmacie de Paris

JURY

MM. M. SOMMELET, *Président.*
R. CHARONNAT, *Professeur.*
J. A. GAUTIER, *Maître de Conférences.*

IMPRIMERIE TANCREDE
15, RUE DE VERNEUIL, 15 -:- PARIS (7e)

1947

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Série Etat N° 20

1° CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'HYDROGÉNATION D'OXIMES DE LA SÉRIE CYCLOBUTANIQUE

2° PROPOSITION DONNÉE PAR LA FACULTÉ

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU GRADE DE

Docteur en Pharmacie

(DOCTORAT D'ÉTAT)

présentée et soutenue le 17 Juin 1947

par

Jacqueline PERNIN

Pharmacien
Diplômée de Microbiologie-Sérologie
et de Chimie biologique
de la Faculté de Pharmacie de Paris

JURY

MM. M. SOMMELET, *Président.*
R. CHARONNAT, *Professeur.*
J. A. GAUTIER, *Maître de Conférences.*

IMPRIMERIE TANCREDE
15, RUE DE VERNEUIL, 15 -:- PARIS (7e)

1947

Personnel de la Faculté de Pharmacie de Paris

ADMINISTRATION

MM. René FABRE, Doyen, ✲, ⁂ I.
Marcel SOMMELET, Assesseur, ✲, ⁂ I.
H.-J. LIONNET, Secrétaire, ✲, ⁂ I.

PROFESSEURS

MM.	SOMMELET, ✲, ⁂ I.	Chimie organique.
	FABRE, ✲, ⁂ I.	Toxicologie.
	PICON, ✲, ⁂ I.	Chimie minérale.
	DELABY, ✲, ⁂ I.	Pharmacie chimique.
	MASCRE, ✲, ⁂ I.	Botanique.
	SARTORY, ✲, ⁂ I.	Microbiologie.
	FLEURY, ✲, ⁂ I.	Chimie biologique
	JANOT, ⁂ I.	Pharmacie galénique.
	VALETTE, ⁂ I.	Zoologie appliquée.
	CHARONNAT, ⁂ I.	Chimie analytique.
	BEDEL, ✲, ⁂ I.	Législation, Déontologie et Histoire de la Pharmacie.
	PARIS	Histoire naturelle des médicaments simples d'origine végétale.
	GUILLOT	Physique.
	RAOUL	Professeur sans chaire.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Doyen honoraire : M. RADAIS, O. ✲, ⁂, I.

Professeurs honoraires :

MM. DELEPINE, O. ✲, ⁂ I. et LEBEAU, O. ✲, ⁂ I., Membres de l'Institut. PERROT, C. ✲, ⁂ I., COUTIERE, O. ✲, ⁂ I., BOUGAULT, O. ✲, ⁂ I., LUTZ, ✲, ⁂ I., GORIS, O. ✲, ⁂ I., HERISSEY, O. ✲, ⁂ I., LAUNOY, O. ✲, ⁂, I.

MAITRES DE CONFERENCES :

MM.	GAUTIER, ⁂ I.	Sciences physiques et chimiques.
	N...	Sciences naturelles.
	DOMANGE ⁂ I.	Sciences physiques et chimiques.
	CRETE	Sciences naturelles.
	N...	Sciences physiques et chimiques.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES :

MM.	CORRIEZ, ⁂ I.	Physique.
	COURTOIS	Chimie biologique, Bromatologie et Pharmacie chimique.
	MORETTE, travaux pratiques de 2e et 3e années	Chimie analytique.
Mlle	LAMBIN, ⁂ I.	Microbiologie.
MM.	HARISPE, travaux pratiques de 1re année	Chimie générale et pharmaceutique.
	N...	Micrographie.

Bibliothécaire en Chef : M. GARNIER, ⁂ A.

Bibliothécaire : Mlle LAVAUD, ⁂ A.

A MON MAITRE

M. le Professeur M. SOMMELET
Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris
Pharmacien chef honoraire des Hôpitaux de Paris

Hommage respectueux
et reconnaissant.

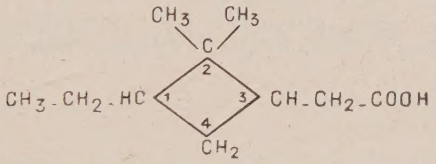
A MES PARENTS

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'HYDROGENATION D'OXIMES DE LA SERIE CYCLOBUTANIQUE

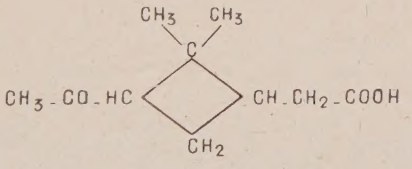
I

Introduction

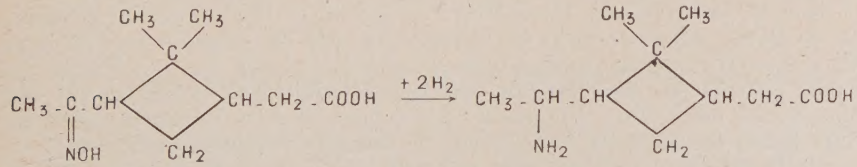
Les dérivés aminés contenant dans leur molécule le noyau du diméthylcyclobutane ne sont guère connus ; nous avons pensé qu'un travail comblant partiellement cette lacune pourrait présenter suffisamment d'intérêt par lui-même pour que nous en fissions l'objet de cette thèse. Avantage incontestable à l'heure où nous avons commencé ce travail : la matière première permettant de préparer de semblables dérivés est facilement accessible si on se limite à l'étude des amines se rattachant à l'acide éthyl-1 diméthyl-2-2 cyclobutane acétique-3 :



En effet, les α-pinènes, optiquement actifs ou non, donnent directement, par oxydation permanganique, les acides pinoniques isomères correspondants :



à partir desquels il est possible d'obtenir, par hydrogénation de leurs oximes, les amines cherchées :



D'un autre point de vue, une telle étude nous a paru susceptible d'apporter quelques renseignements intéressants quant à l'influence éventuelle du noyau cyclobutanique sur l'aptitude à l'hydrogénation d'un groupement oxime voisin.

Une comparaison pourrait alors être faite avec l'influence exercée par les noyaux aromatiques ou hydroaromatiques.

La partie théorique de notre travail a été élaborée dans ce dessein. Elle tend à exposer, dans un ordre rationnel, les différents procédés d'hydrogénation mis en œuvre pour les oximes jusqu'à ce jour et appliqués tant à la série grasse qu'aux séries iso et hétérocyclique.

***

Dans la partie expérimentale, nous étudions successivement :

I. — *PREPARATION DES MATIERES PREMIERES :*

Acides pinoniques stéréoisomères et leurs *oximes ;*

Esters pinoniques (méthylique, éthylique, propylique) et leurs *oximes.*

I. — *HYDROGENATION DE CES DIFFERENTES OXIMES*

a) Par le sodium et l'alcool ;

b) Par catalyse au nickel de Raney, au nickel de Raney platiné ainsi qu'au platine.

III. — *PREPARATION DIRECTE DES AMINES SECONDAIRES METHYLEES.*

Par hydrogénation de la cétone en présence de méthylamine.

En conclusion, nous proposons une interprétation de l'influence exercée par le noyau cyclobutanique sur la réduction des oximes.

***

Avant de passer à l'exposé même de notre travail, qu'il nous soit permis d'exprimer à notre Maître et Président de thèse, M. le professeur Sommelet, qui a bien voulu nous réserver un accueil si bienveillant dans son laboratoire et nous faire profiter de sa grande érudition et de sa longue expérience, l'hommage de notre respectueuse et profonde reconnaissance.

Que M. le professeur Charonnat, professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris, directeur de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris et M. J.-A. Gautier, maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Paris, pharmacien chef des hôpitaux psychiatriques de la Seine, qui ont bien voulu nous faire l'honneur d'accepter de faire partie du Jury de cette thèse, trouvent ici l'expression de nos vifs remerciements.

Enfin, nous ne saurions trop remercier Mme J.-V. Harispe, assistante de la chaire de Chimie organique de la Faculté de Pharmacie de Paris, qui a été le guide précieux de notre travail. Elle nous a prodigué de façon constante ses conseils éclairés avec une bienveillance aussi affectueuse que compétente et nous a permis de mener à bien notre tâche. Nous l'assurons de notre affectueux attachement.

Partie théorique

PREMIERS ESSAIS D'HYDROGÉNATION DES OXIMES

Les oximes, découvertes en 1882 par Victor Meyer et Janny (1), ont été hydrogénées pour la première fois, en 1886, par H. Goldschmidt (2), en employant l'*amalgame de sodium* en milieu alcoolo-acétique. Il hydrogéna ainsi la *benzaldoxime* et la *benzophénone-oxime* en amines primaires correspondantes. Après ces premiers essais dans la série aromatique, cet auteur (3) hydrogéna de la même manière les *oximes de* l'*acétone*, de l'*œnanthol*, de l'*éthanal*, de l'*isobutanal*, du *furfurol*, et, en collaboration avec N. Polonowska (4), celles de la *benzoïne* et du *diphénylglyoxal*. Avec W. Schulthess (5), il traita l'*acétothienoxime*, oxime de l'acétylthiophène, et avec H. Stocker (6), en 1891, la *di-para tolylcétoxime* et la *paratolylphényl cétoxime*.

TRAVAUX ULTÉRIEURS

PASSAGES DES OXIMES AUX AMINES PRIMAIRES

Dans les premiers essais ci-dessus, purement qualitatifs, ne figure aucun rendement. Une fois reconnus le caractère général et l'intérêt considérable de ce mode d'obtention de composés aminés naguère inaccessibles, de très nombreux chercheurs se sont consacrés à en préciser les avantages. Pour la clarté de l'exposé nous classerons ces travaux d'après les méthodes d'hydrogénation employées, sans nous astreindre à l'ordre chronologique.

A). — *METHODES UTILISANT L'HYDROGENE NAISSANT* (action d'un métal tel que le sodium ou l'aluminium sur un alcool, ou action de l'amalgame de ces métaux).

B). — *METHODES CATALYTIQUES*, opérant soit par voie sèche, soit par voie humide à la pression atmosphérique ou sous pression plus élevée.

C). — *METHODES ELECTROLYTIQUES ET AUTRES*.

A. — HYDROGÉNATIONS PAR L'HYDROGÈNE NAISSANT

Comme le montre l'équation ci-dessous, le groupement oxime requiert 4 atomes de sodium au cours de son hydrogénation en amine primaire :

$$> C = NOH + 4\ Na + 4\ C_2H_5OH \rightarrow C_2H_5ONa + OH_2 + > CHNH_2$$

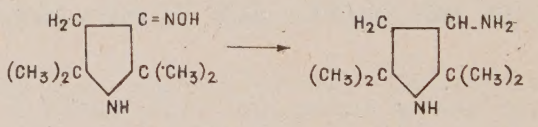
Un an après le premier essai d'hydrogénation des oximes Leuckart et Bach (7) obtinrent la bornylamine en réduisant la *camphoroxime* par le sodium et l'éthanol ; ces auteurs ne semblent pas avoir eu de bons résultats, mais l'expérience fut reprise plus tard par Konovalof (8) qui

obtint un rendement de 55 % en bornylamine en employant un excès de sodium (1,6 fois la théorie). Dès 1898, Forster (9) et, beaucoup plus tard (1922), Shozo Yamaguchi (10) substituèrent l'alcool isoamylique à l'alcool éthylique et atteignirent ainsi un rendement presque théorique en bornylamines (mélange des 2 isomères α et β).

Dans la même série, on peut signaler la réduction de la *carvoxime* par Wallach (11) qui, par hydrogénation simultanée de la double liaison nucléaire aboutit à la dihydrocarvylamine.

Harries et Tamemasa Haga (12), mettant en œuvre un excès considérable de sodium (10 fois la quantité théorique), ont transformé, avec un rendement de 70 %, l'*acétylacétone oxime* en diaminopentane.

Quelques années plus tard (1902), Pauly H. (13) hydrogéna l'oxime *de la tétraméthylpyrrolidone* en employant l'alcool amylique et la quantité double du sodium théoriquement nécessaire. Toutefois, il n'obtint ainsi que 40 % d'aminotétraméthylpyrrolidine.



En 1903, Thoms et Mannich (14) ont préparé l'amino-2 undécane et l'amino-2 nonane en traitant les solutions alcooliques des *oximes de la méthylnonylcétone* ou de la *méthylheptylcétone* par trois fois la quantité théorique de sodium, en maintenant le milieu acide par addition progressive d'acide acétique.

Nous ne retrouvons ensuite que beaucoup plus tard des indications précises au sujet de cette méthode. Bedos (15), en 1922, obtint la menthylamine à partir de l'*oxime de la menthone*, avec un rendement de 61 % ; il effectue l'hydrogénation avec 2,5 fois la quantité théorique de sodium.

Dès 1901, la *benzophénone oxime* n'avait conduit à la benzhydrylamine qu'avec un rendement de 68 % (Konovalof *loc. cit.*). En 1926, M. le professeur Sommelet (16) voulant étudier les propriétés des homologues de la benzhydrylamine obtint ceux-ci avec d'excellents rendements, par hydrogénation des oximes des trois *phényltolylcétones*.

En 1927, Billon (17) publia un important travail sur le sujet. Opérant avec un excès de sodium (le triple de la théorie) ajouté en une seule fois dans la solution alcoolique d'oxime, il hydrogéna successivement des oximes de cétones mixtes : *acétophénone, propiophénone, triméthylacétophénone, diméthyl-éthyl-acétophénone ;* puis des oximes de cétones diarylées : *p. tolyl-phénylcétone, p. anisyl-phénylcétone, o-hydroxy* et *o-méthoxy-benzophénones*. Il obtint, en général, d'excellents rendements (*c. f.* tableau *infra*). Il a aussi effectué l'hydrogénation d'oximes d'esters

Oximes	Auteurs	Alcool	$\frac{\text{Na employé}}{\text{Na théorique}}$	Rendement
Grasses				
Heptanaldoxime	Suter et Moffett (19)	butylique	1,7	69 %
Méthylheptylcétone oxime	Thoms et Mannich (14)	éthylique	3	
Méthylnonylcétone oxime	Thoms et Mannich (14)	éthylique	3	
Acétylacétone oxime	Harries et Haga (12)	éthylique	10	70 %
	Dippel (18)	éthylique	5,6	90 %
Aromatiques				
Acétophénone oxime	Billon (17)	éthylique	3	85 %
Propiophénone oxime	Billon (17)	éthylique	3	99 %
Diméthyléthylacétophénone oxime	Billon (17)	éthylique	3	
Benzophénone oxime	Konovalof (8)	éthylique		68 %
Phényltolylcétone oxime	Sommelet (16)	éthylique		excellents
p-tolylphénylcétone oxime	Billon (17)	éthylique	3	99 %
p-anisylphénylcétone oxime	Billon (17)	éthylique	3	85 %
o-méthoxybenzophénone oxime	Billon (17)	éthylique	3	70 %
o-oxybenzophénone oxime	Billon (17)	éthylique	3	72 %
Hydroxypropiophénone oxime	Couturier (20)	éthylique	4	90 %
p- et *o*-méthoxypropiophénone oxime	Couturier (20)	éthylique	4	90 %
Cyclaniques				
Menthonoxime	Bedos (15)	éthylique	2,5	61 %
Camphoroxime	Konovalof (8)	éthylique	1,6	55 %
id.	Forster (9)	amylique	1,8	99 %
id.	Shozo Yamaguchi (10)	amylique		
Carvoxime	Wallach (11)	éthylique	2,2	
Camphanylcétone oxime	Lipp (21)	amylique	1,5	99 %
Hétérocycliques				
Tétraméthylcétopyrrolidine oxime	Pauly (13)	amylique	2	40 %

β cétoniques, mais n'obtint les amino-alcools correspondants qu'avec de très faibles rendements ; nous reviendrons plus loin sur ce point.

En 1931, Dippel (18) hydrogéna l'*acétylacétone dioxime* avec un rendement de 80 à 90 % en employant 45 atomes de sodium par molécule, soit, 5,6 fois la quantité théorique.

En 1934, deux Américains, Suter et Moffett (19), hydrogénèrent, au sein de l'alcool butylique, des oximes aliphatiques par addition rapide de sodium (7 atomes par molécule). Ils obtinrent des rendements variant de 69 à 86 % avec les *méthylalcoyloximes* et un rendement de 69 % avec l'*heptanaldoxime*.

En 1938, Couturier (20), appliquant aux *hydroxy* et aux (*p* et *o*) *méthoxy-propiophénones oximes* ce procédé d'hydrogénation, obtint les amines correspondantes avec un rendement de 90 % (quantité de sodium quadruple de la théorie).

Tout récemment enfin, en 1941, Maria Lipp (21) prépara, avec un rendement quantitatif, la cyclocamphanylamine à partir de l'*oxime de la cyclocamphanone*, en opérant dans l'alcool amylique.

De cet exposé chronologique de l'application aux oximes de la méthode d'hydrogénation par le sodium et l'alcool, et que, pour plus de clarté, nous classons par séries, dans le tableau (page 9), nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

La méthode donne de bons rendements, aussi bien en série acyclique qu'en série aromatique ou cyclanique.

Il est préférable d'employer un large excès de sodium et de choisir l'alcool amylique au lieu de l'alcool éthylique afin d'élever suffisamment la température du milieu réactionnel.

Les rendements sont nettement moins bons pour les hétérocycles, mais le nombre d'exemples étudiés est insuffisant pour que nous puissions conclure d'une façon certaine.

Quoi qu'il en soit, ce procédé voit restreindre sa généralité par le fait qu'il ne peut être appliqué sans risques aux molécules sensibles à l'action des alcalis forts.

Un second groupe de réductions par l'hydrogène naissant utilise l'*amalgame de sodium*. En 1899, Harries et Tamemasa Haga (12) obtinrent, par ce procédé, la forme stable du *diamino-2-4 pentane*, à partir de l'*acétylacétone dioxime*, avec un rendement de 85 % ; en 1931, Dippel (18) améliora ce rendement juqu'à 95 %.

L'*amalgame d'aluminium* a été choisi par Mazourewitch (22) pour hydrogéner les oximes de l'*acétone*, de l'*éthylméthylcétone*, de l'*œnanthol* ; mais il n'obtint que de faibles rendements. Au moyen de ce même amalgame Cerchez et Dumitresco Colesiu (23) obtinrent en 1934 des rendements élevés par hydrogénation des dérivés acétylés des oximes des aldéhydes *heptylique*, *benzoïque*, *salicylique*, *anisique* et de la *benzophénone*. Wohl (24), en 1935, réduisit l'*acétophénone oxime* avec des rendements de 75 %, mais ne réussit pas à hydrogéner son homologue : la diméthyltritylacétophénone oxime. En 1936, Chao Lun Tseng et Chi Chang (25) obtinrent un rendement de 85 % dans l'hydrogénation de la *camphoroxime*.

L'*amalgame d'ammonium* enfin a donné de bons résultats à Seishi Takaki et Takeo Ueda (26) dans l'hydrogénation de la *formaldoxime* en méthylamine.

B. — METHODES CATALYTIQUES

Les procédés catalytiques ont permis de mettre au jour le mécanisme de l'hydrogénation des oximes que nous exposons brièvement ici. L'équation simplifiée (pour une aldoxime, par exemple) :

$$[I]\quad R\text{-}CH = NOH \xrightarrow{+\ 2\ H_2} RCH_2\text{-}NH_2 + OH_2$$

ne rend pas compte de la formation de différents produits secondaires isolés dans les hydrogénations catalytiques. On rencontre, en effet, en même temps que l'amine primaire cherchée, les amines secondaires et tertiaires, en quantité parfois prépondérante. Leur apparition est sans doute liée, dans le cas de la catalyse par voie sèche, à la réaction :

$$2\ R\text{—}NH_2 \longrightarrow \begin{matrix} R \\ R \end{matrix}\!\!>\!\!NH + NH_3$$

$$[II]\qquad 3\ R\text{-}NH_2 \longrightarrow \begin{matrix} R \\ R \\ R \end{matrix}\!\!>\!\!N + 2\ NH_3$$

Dans la catalyse par voie humide, cette interprétation est erronée puisqu'on n'a jamais pu constater le passage de l'amine primaire à l'amine secondaire sous la seule action du catalyseur (tout au moins avec le nickel).

Le mécanisme réel, dans ce cas, a été élucidé en 1920 par M. Mignonac (27) qui a pu arrêter l'hydrogénation des cétoximes au stade des cétimines :

$$\begin{matrix} R \\ R' \end{matrix}\!\!>\!\!C = NOH \xrightarrow{H_2} \begin{matrix} R \\ R' \end{matrix}\!\!>\!\!C = NH + OH_2$$

Par hydrogénation ultérieure, l'imine conduit naturellement à l'amine primaire (28). Mais elle peut aussi, au fur et à mesure de sa formation, réagir sur l'amine primaire, pour donner, avec élimination d'ammoniac, l'imine secondaire qui, par hydrogénation, conduira à l'amine secondaire :

$$R\text{—}CH = NH + R\text{—}CH_2NH_2 \longrightarrow R\text{—}CH = N\text{—}CH_2\text{—}R + NH_3$$

$$R\text{—}CH = NCH_2R \xrightarrow{+\ H_2} (RCH_2)_2NH$$

Le même mécanisme explique l'apparition de l'amine tertiaire à partir de l'imine primaire, et de l'amine secondaire ci-dessus.

$$R\text{-}CH = NH + (RCH_2)_2NH \longrightarrow NH_3 + RCH = N(CH_2R)_2 \xrightarrow{H_2} (RCH_2)_3N$$

Von Braun, Blessing et Zobel (29) admettent également, au sujet de l'hydrogénation des nitriles, la formation intermédiaire d'un produit résultant de la réaction de l'imine sur l'amine ; ce point de vue a été encore vérifié plus tard par Winans et Adkins (30).

A côté des amines primaires, secondaires et tertiaires dont la formation vient d'être expliquée, on rencontre souvent parmi les produits d'hydrogénation des oximes le dérivé carbonylé initial. Il ne provient pas, comme on pourrait le penser, de l'hydrolyse de l'oxime, — fort stable dans la plupart des conditions expérimentales, — mais, comme l'a montré M. Mignonac (31) et (32), de l'hydrolyse de l'imine : « La fonc- « tion imine, dit ce savant, est d'autant plus stable vis-à-vis de l'eau que « le caractère électronégatif de la molécule qui la supporte est plus ou

« moins accentué. Si la vitesse d'hydrolyse de l'imine est plus grande « que sa vitesse d'hydrogénation, on obtient le dérivé carbonylé initial, « au lieu de l'amine cherchée et, de plus, de la stabilité de l'imine « dépendra l'importance des réactions de condensation, par suite, la for- « mation plus ou moins grande d'amine secondaire. »

Enfin, il peut y avoir aussi condensation de l'imine avec elle-même, comme c'est le cas pour la benzaldimine, puisque Mignonac (32) a pu isoler l'hydrobenzamide.

$$3\ C_6H_5 - CH = NH \rightarrow C_6H_5CH \begin{cases} N = CH.\ C_6H_5 \\ N = CH.\ C_6H_5 \end{cases} + NH_3$$

ou bien, comme le suggère Gulewitsch (33), condensation avec l'aldéhyde ou la cétone régénérés par hydrolyse de l'imine.

On voit par ce bref exposé la complexité des produits que l'on rencontre, dans la plupart des cas, au cours de l'hydrogénation des oximes. Examinons maintenant en premier lieu les procédés d'hydrogénation par voie sèche.

I. — VOIE SECHE

Mailhe (34), dès 1905, appliqua le premier aux oximes le procédé d'hydrogénation par voie sèche de Sabatier et Senderens. Un mélange d'hydrogène et de vapeurs d'oxime est entraîné sur du nickel réduit porté à des températures de 180° à 220°. Les rendements en amine primaire sont faibles ; il se forme une forte proportion d'amine secondaire et parfois d'amine tertiaire, avec production corrélative d'ammoniac. C'est ainsi que, dans le produit d'hydrogénation de l'*éthanaldoxime*, domine l'amine secondaire. L'*œnanthol oxime* donne 14 parties d'amine primaire pour 5 parties d'amine secondaire et une partie d'amine tertiaire ; la *benzaldoxime* fait exception et conduit surtout à l'amine primaire, mais la décomposition de la benzaldoxime dans les conditions de l'expérience est si importante que l'on obtient 6 parties d'aldéhyde benzoïque pour 2 parties de benzylamine accompagnées de di et tribenzylamine. Selon Mailhe, avec les cétoximes acycliques, il y a prédominance de l'amine secondaire, si bien que ce procédé peut servir de mode de formation de ces amines. La réduction des oximes aromatiques et cyclaniques est moins bien orientée, et il se forme divers produits : Mailhe et Murat (35). En 1914, Mailhe (36) a pu obtenir, en appliquant la méthode aux cétoximes acycliques symétriques, une proportion plus grande d'amine primaire, d'amine secondaire et de carbure ; par contre, en collaboration avec Sabatier (37), Mailhe n'a pu obtenir, par hydrogénation de la *cyclopentanone oxime*, que 50 % d'amine secondaire, contre 25 % d'amines primaire et tertiaire.

C'est en 1911 qu'Aloy et Brustier (38) ont hydrogéné la *camphoroxime* en un mélange de bornylamine et de dibornylamine ; Amouroux (39) a pu obtenir de la même manière les *cyclohexylamines*.

Enfin, beaucoup plus tard, en 1928, Mignonac (40), par hydrogénation à 180° de la *propanone oxime*, obtint 30 % d'amine primaire, et, en présence d'ammoniac, réussit à élever ce rendement à 60-70 %.

Malgré cette amélioration intéressante, qui découlait de l'observation de la formule d'équilibre de l'équation [II], ces procédés d'hydrogénation par voie sèche, relativement assez brutaux, ont cédé la place aux procédés plus souples d'hydrogénation par voie humide.

II. — VOIE HUMIDE

Les hydrogénations s'effectuent au sein d'un solvant : alcool, acide acétique, dioxane, etc., à des températures et à des pressions variées, soit sur nickel, sur platine, soit sur palladium.

Nous passerons en revue en premier lieu les hydrogénations à la pression atmosphérique.

A. Hydrogénations sous la pression atmosphérique.

a) Sur nickel. — M. Mignonac a le premier, en 1920 (27), réalisé des réductions catalytiques d'oximes, en milieu humide, à une température de 16°18° en arrêtant l'hydrogénation au premier stade, c'est-à-dire à la formation de la cétimine. Dans un brevet (41), à la suite des considérations déjà exposées dans l'interprétation du mécanisme de la réaction, cet auteur a proposé de stabiliser l'imine, à l'état de sel, qui se prête à l'hydrogénation ultérieure en amine sans qu'il y ait réaction de condensation, ni réaction d'hydrolyse. L'anhydride acétique a été choisi, car il n'attaque pas le nickel catalyseur. M. Mignonac a pu obtenir un rendement en amine primaire de 80 à 90 % par hydrogénation de la *benzaldoxime*, et de 85 à 90 % par hydrogénation de l'*acétophénone oxime*.

En 1928, Mettelock (42), élève de M. Mignonac, a utilisé les observations précédentes de son maître et celles que Rosenmund et Pfankuch formulaient dès 1923 (voir plus loin) ; il évite la présence d'eau provenant de la formation du dérivé acétylé de l'oxime en hydrogénant ce dérivé acétylé préparé à l'avance. Par cet artifice, il conserve plus longtemps l'activité catalytique du nickel dont la diminution d'activité n'est due qu'à la formation d'acide acétique entraînant un dépôt d'acétate de nickel sur le catalyseur.

Mettelock utilise un nickel venant de la réduction à 400-410° du carbonate et effectue les hydrogénations à 45°. Les rendements indiqués sont de 72 % pour l'*acétophénone*, de 70 % pour la *propiophénone* et de 92 % pour la *benzophénone*.

A notre connaissance, aucune hydrogénation d'oxime sur nickel provenant de l'alliage de Raney n'a été réalisée à la pression atmosphérique. Nous verrons, dans la partie expérimentale, les résultats que nous avons obtenus sur ce catalyseur.

b) Sur platine. — A côté de ces hydrogénations sur le nickel, il faut citer celles effectuées par Vavon et ses élèves, sur platine — obtenu par la réduction du chlorure de platine par le formol (platine Vavon) — bien que ces hydrogénations aient été dirigées en vue de l'obtention des hydroxylamines. En présence d'acide chlorhydrique, Vavon et Krajcinovic (43) ont en effet transformé les cétoximes de la série grasse en β-hydroxylamines ; les aldoximes, au contraire, donnent les hydroxylamines secondaires, avec formation d'ammoniac. Les résultats sont qualitativement semblables dans la série aromatique, mais les rendements sont souvent médiocres. Les *oximes des o-méthyl* (44), *o-propyl*, *o-isopropyl* (45), *p-isopropyl* (46), *cyclohexanones* et des *propyl*, *isopropyl*, *cyclopentanones* ont bien donné les hydroxylamines correspondantes. Par contre, la *benzophénone oxime* conduit à l'amine primaire. Vavon en conclut que « *l'acide chlorhydrique présent dans ces hydrogénations protège l'hydro-* « *génation de l'hydroxylamine en amine, mais cette protection s'atténue* « *à mesure que le radical attaché à l'azote prend un caractère négatif* « *plus marqué* ».

En 1925, Vavon et Berton (44) ont obtenu, par hydrogénation de la

cyclohexanone oxime en solution hydro-alcoolique et en présence d'acide chlorhydrique, 65 % de cyclohexylhydroxylamine. Cette même hydrogénation, conduite au sein de l'éther, a fourni un mélange de cyclohexylamine et de dicyclohexylamine et en milieu acétique contenant de l'anhydride, essentiellement de l'aétylcyclohexylamine.

Quelques années plus tard (1933), Krajcinovic et Vranjican (47) hydrogènent plusieurs dioximes, sur platine Vavon, en solution hydro-alcoolique et en présence de deux molécules de ClH par molécule de dioxime ; ils obtiennent, avec la *diméthylglyoxime*, 44 % de butane diamine ; avec la *dioxime de l'acétyl acétone*, 62 % de diamine ; la *dialdoxime succinique* donne également la diamine, tandis que l'oxime de l'acétonyl acétone donne la β-hydroxylamine secondaire.

Ils en concluent que « les cétoximes grasses ayant les groupes oximiques en 2-3 et en 2-4 donnent les diamines correspondantes, tandis que celles ayant les groupes oximiques plus éloignés, et grâce à cela, une acidité plus faible, donnent les hydroxylamines ».

En 1935, Otto Schales (48) obtient les β-hydroxyphényl-éthylamines avec un rendement de 80-85 % en hydrogénant les *hydroxyphényl acétaldoximes* en milieu acéto-sulfurique, à 20° et à la pression normale sur du platine d'Adams. Il introduit la solution d'oxime peu à peu dans le ballon d'hydrogénation contenant la suspension catalyseur-solvant, ce qui évite l'accumulation de l'aldimine dans le milieu réactionnel.

Dans un travail récent, Yozo Nakamura (49) prépare des amines actives en réduisant les oximes en présence d'acétate de menthyle ou bien d'acide *d*-tartrique sur du noir de platine ; le phényl-1 amino-1 éthane et l'*hexahydrofluorénylamine* actifs ont été ainsi obtenus avec des rendements respectivement de l'ordre de 76 et 60 %.

c) Sur palladium. — Karl Kindler et ses collaborateurs (50) opérant comme Schales (48), mais sur du palladium (Mohr) au lieu de platine, obtiennent, à partir de *l'acétophénone oxime*, 83 % d'*α-phényléthylamine ; la méthyl-4 acétophénone oxime* les conduit, avec un rendement de 80 %, à l'α [méthyl-4-phényl] éthylamine ; *la méthoxy-4 acétophénone oxime* à l'amine correspondante avec un rendement de 70 %.

L'hydrogénation de la *benzaldoxime* sur palladium, en solution alcoolique, aboutit à un mélange de benzaldéhyde, d'ammoniac et de mono et dibenzylamine, selon Paal et Gerum (51).

L'examen du tableau page 15, qui groupe ces différents résultats, met en évidence les rendements avantageux que fournit l'hydrogénation catalytique par voie humide et à la pression ordinaire pour l'obtention des arylamines primaires. Par contre, le traitement des cétoximes des séries grasse et alicyclique, tout au moins pour les quelques exemples que nous avons signalés, paraît d'un intérêt bien moindre.

HYDROGENATIONS CATALYTIQUES (Voie humide)

A) *SANS PRESSION*

Oximes	Auteurs	Catalyseurs	T°	Solvant	Rendement en amine 1re
Grasses					
Acétylacétonedioxime	Krajcinovic (47)	Pt Vavon		Alcool + ClH + eau	62 %
Diméthylglyoxime	Krajcinovic (47)	Pt Vavon		Alcool + ClH + eau	44 %
Aromatiques					
Aldéhydes :					
Benzaldoxime	Mettelock (42) Mignonac (41)	Ni (CO_3Ni)	45°	$(CH_3COO)_2O$	80-85 %
Hydroxyphénylacétaldoxime	Schales (48)	Pt Adam	20°	CH_3COOH + SO_4H_2	80-85 %
Cétones :					
Acétophénone oxime	Mignonac (41)	Ni (CO_3Ni)	45°	$(CH_3COO)_2O$	72 %
id.	Mettelock (42)	Ni (CO_3Ni)	45°	$(CH_3COO)_2O$	85-90 %
id.	Yozo Nakamura (49)	noir Pt		Acétate d'éthyle	76 %
id.	Kindler (50)	Pd			83 %
Méthyl-4 acétophénone oxime ...	Kindler (50)	Pd			80 %
Méthoxy-4 acétophénone oxime ..	Kindler (50)	Pd			70 %
Propiophénone oxime	Mettelock (42)	Ni (CO_3Ni)	45°	$(CH_3COO)_2O$	70 %
Benzophénone oxime.....	Mettelock (42)	Ni (CO_3Ni)	45°	$(CH_3COO)_2O$	92 %
Hydroaromatiques					
Cyclohexanone oxime	Vavon et Berton (44)	Pt Vavon		Alcool + ClH + eau	65 %
Hexahydrofluorènone oxime	Yozo Nakamura (49)	noir Pt		Acétate d'éthyle	60 %

B. — **Hydrogénations sous haute pression.**

a) Sur nickel. — L'hydrogénation sous pression a été tentée pour la première fois sur nickel, par Vassiljew (52) en 1927 ; cet auteur reprenait les expériences de Gulewitsch (53) effectuées sur palladium colloïdal.

Le catalyseur, nickel sur terre d'infusoire, provient de la réduction du nitrate ; les hydrogénations sont conduites sous une pression d'une atmosphère ; avec l'*acétaldoxime*, Vassiljew obtient l'amine secondaire, avec la *propanaloxime* et l'*isovaléraloxime*, les amines primaires, mais avec de très mauvais rendements puisqu'il ne les isole qu'à l'état de dérivés platiniques ou auriques. Nous verrons plus loin que l'hydrogénation sur palladium, dans les mêmes conditions, ne conduit qu'aux amines tertiaires.

En 1933, deux auteurs américains, Winans et Adkins (54) ont publié un important travail sur la préparation des amines par hydrogénation de divers dérivés des aldéhydes et des cétones, en présence d'ammoniac. Parmi ceux-ci, les oximes tiennent une place importante. Le catalyseur employé est, soit le nickel déposé sur terre d'infusoire, soit le nickel de Raney. Les hydrogénations sont conduites sous 100-150 atmosphères à des températures de 100-125° au sein de l'éther, de l'alcool ou du diméthylcyclohexane. Des rendements de 62 à 75 % en amine primaire, et de 10 à 27 % en amines secondaires s'obtiennent avec les oximes de l'*acétone*, des *aldéhydes valérianique*, *heptylique* et *benzoïque*. Les oximes de la *benzophénone* et du *camphre* sont hydrogénées presque quantitativement en amines primaires (Rt : 94 %). Par contre, le *γ-phénylpropanal* donne des quantités équimoléculaires d'amines primaire et secondaire ; l'oxime de l'*aldéhyde cinnamique* ne fournit que de faibles rendements. L'*oxime de la benzoïne* donne 64 % de l'α-β diphényléthanol amine à côté de 20 % de tétraphényl pyrazine.

Les réductions effectuées à l'aide du nickel de Raney donnent des rendements à peu près identiques, mais en des temps beaucoup plus courts et à des températures moins élevées qu'avec le nickel sur terre d'infusoire.

Un peu plus tard, en 1937, M. Paul (55) hydrogéna quelques oximes à l'aide du nickel de Raney, à des températures de 70° et à des pressions de 50 atm. Les cétoximes donnent seulement des amines primaires ; avec les aldoximes, il se forme les trois sortes d'amines. On obtient ainsi, avec des rendements de 80 à 95 % l'*amino-1 phényl-1-éthane* et l'*amino-1 diphényl-1-1-éthane* ; l'*acétone oxime* donne 89 % d'amine primaire, la *méthyl éthyl cétone oxime* 94 %, la *cyclohexanone oxime* 62 %.

b) Platine. — Le platine, choisi par Skita (56) pour hydrogéner sous pression de 3 atmosphères l'oxime de la *diméthyl-2-4 cyclohexanone*, en milieu acétique et chlorhydrique, à la température ordinaire, donne environ 50 % d'amine primaire *cis* (l'hydrogénation par le sodium donne l'amine *trans*).

Quelques années plus tard, Frejka et Zahloya (57) réduisent la *diméthylglyoxime* et obtiennent un rendement en diamine primaire de 50 % de la théorie.

Jones et Major (58), par réduction sur platine d'Adams, en milieu chlorhydrique, obtiennent les hydroxylamines au lieu des amines primaires correspondantes.

Dippel (18) en 1931, opérant sur noir de platine préparé suivant la technique de Willstatter, ne réussit pas à hydrogéner les dioximes, en solution acétique, à des pressions variables ; ces résultats négatifs sont analogues à ceux obtenus par Gulewitsch (53).

HYDROGENATIONS CATALYTIQUES (Voie humide)

B) *SOUS PRESSION*

Oximes	Auteurs	Catalyseur	P	T°	Solvant	Rendement
Grasses						
Aldéhydes :						
Acétaldoxime	Vassiljew (52)	Pd				
Propanaloxime	Vassiljew (52)	Pd				Très peu
Isovaleraldoxime	Vassiljew (52)	Pd				
Valéraldoxime	Winans (54)	Ni (K)*			alcool	62 à 75 %
Heptylaldoxime	Winans (54)	Ni (K)			alcool	62 à 75 %
Cétones :						
Acétonoxime	Winans (54)	Ni (K)				
	Paul (55)	Ni-Raney	50 at	70°	alcool	89 %
Ethylméthylcétoxime	Paul (55)	Ni-Raney	50 at	70°	alcool	94 %
Aromatiques						
Aldéhydes :						
Benzaldéhyde oxime	Winans (54)	Ni (K)			alcool	62 à 75 %
id.	Rosenmund (61)	Pd			alcool	76 %
id.	id.	Pd			anhydride acétique	91 %
Cétones :						
Benzophénone oxime	Winans (54)	Ni (K)			alcool	94 %
	Gulewitsch (53)	Pd				57 %
Dicétones :						
Diméthylglyoxime	Frejka et Zahloya (57)	Pt				50 %
Benzoine oxime	Winans (54)	Ni (K)			alcool	64 %
Cyclaniques						
Cyclohexanone oxime	Paul (55)	Ni-Raney	50 at	70°	alcool	62 %
Diméthyl - 2 - 4 - cyclohexanone oxime	Skita (56)	Pt	3 at		acide acétique + ClH	50 %
Camphoroxime	Winans (54)	Ni (K)				94 %
AMINO-ACIDES						
Pyruvyglycine oxime	Shemin (60)	Pt	2-3 at		alcool dil.	78 %
Pyruvylphénylalanine oxime	Shemin (60)	Pt	2-3 at		alcool dil.	78 %

* Ni (K) = Nickel kieselguhr = Nickel sur terre d'infusoire.

En 1935, A. Wohl (24), opérant dans les mêmes conditions que Gulewitsch avec le palladium, n'a pu hydrogéner sur platine ni l'*acétophénone oxime*, ni la *diméthylacétophénone oxime*. Par contre, la *benzaldoxime* lui a donné de la dibenzylamine.

En 1936, Kurt Alder et ses collaborateurs (59) ont effectué des réductions de cétoximes de la série terpénique (*camphre* et *fenchone*) sur platine colloïdal, sous 2 atmosphères et à 40-50°.

En 1938 enfin, Shemin et Herbst (60) ont préparé des amino-acides par hydrogénation de la *pyruvylglycine oxime* et de la *pyruvylphénylalanine oxime*, dans l'alcool dilué sous 2-3 atmosphères, avec des rendements de 78 %.

c) Palladium. — A côté des hydrogénations sur nickel et platine citons les hydrogénations sous pression, effectuées sur palladium par Gulewitsch et ses collaborateurs (53). Ils obtiennent des résultats très variables suivant les oximes hydrogénées. C'est ainsi que les oximes de l'*acétone*, de la *méthyléthylcétone*, de l'*acétophénone*, de la *dibenzylcétone* et de l'*acétylacétate d'éthyle* ne s'hydrogènent pas. La *benzophénone oxime* donne 57 % de *benzhydrylamine*, la *benzaldoxime* 47 % d'amine primaire à côté de 41 % d'amine secondaire ; l'*acétaldoxime* et la *propioaldoxime* conduisent aux amines tertiaires.

L'année précédente, Rosenmund et Pfankuch (61) avaient montré que les dérivés acétylés donnaient de meilleurs rendements en l'amine primaire correspondante que les oximes elles-mêmes ; c'est ainsi qu'avec la *benzaldoxime* libre il obtient 76 % de benzylamine et avec son dérive acétylé 91 % d'amine primaire. De même, l'oxime de la *benzophénone* donne 80 % d'amine primaire et son dérivé acétylé 89 %.

Enfin, en 1928, Walter H. Hartung (62) montre que la présence de ClH entraîne la formation préférentielle de l'amine primaire

A l'inspection du tableau page 17, qui groupe les résultats précédents, on voit que si l'emploi d'une pression d'hydrogène supérieure à la normale améliore parfois les rendements en amine primaire, ces améliorations sont souvent de peu d'importance et laissent d'ailleurs subsister l'inégalité des rendements signalés entre les différentes séries organiques.

C. — AUTRES METHODES

Electrolytiques.

D'autres méthodes ont été parfois utilisées avec succès, pour hydrogéner les oximes en amines primaires. Parmi elles, nous retiendrons le procédé de réduction électrolytique mis au point en 1902 par Tafel et Pfeffermann (63).

L'électrolyse est effectuée en bain fortement acide (SO_4H_2 à 30 %) avec électrodes de plomb, et à basse température, sous une intensité de 2 ampères.

Ces auteurs ont obtenu ainsi l'*isopropylamine* avec un rendement de 66 %, la *benzylamine* avec un rendement de 69 % et la phényléthylamine, la benzhydrylamine et la *camphoroxime* sans rendement mentionné.

Masayoshi Ishibashi (64) reconnaît que seules les *oximes* qui ne sont pas hydrolysées rapidement en milieu acide sont susceptibles d'être hydrogénées par électrolyse. Dans un deuxième mémoire, publié en 1925 (65), il définit les conditions expérimentales précises pour l'obtention de

quelques aminoacides parmi lesquels l'acide *γ aminoisovalérique* (Rt : 93 %), l'acide *α aminopropionique* (Rt : 95 %) et, à partir de la benzildioxime le diphényldiamino éthane.

Enfin, parmi les autres méthodes, nous ne ferons mentions que de *la méthode d'*Harlay (66), réduction par le couple Zn-Ni en milieu alcalin qui fournit à l'auteur d'excellents rendements en amine primaire dans le cas de l'*acétophénone oxime* et de la *benzylméthylcétoxime*.

CONCLUSION. — La confrontation des quelques résultats obtenus dans des séries aussi différentes, avec les procédés que nous venons d'indiquer, ne permet pas de prévoir avec quelque sûreté le résultat qu'on peut escompter dans l'hydrogénation des oximes du groupe du cyclobutane. C'est pourquoi nous avons tenu à essayer, d'une façon systématique, les principaux modes d'hydrogénation en faisant varier autant que possible les conditions opératoires et les différents facteurs qui semblent logiquement capables de faire prévaloir la réaction principale et d'améliorer les rendements en amine primaire.

Dans les pages qui suivent, on trouvera l'exposé de ces recherches expérimentales dont les résultats sont groupés et discutés dans la conclusion de ce travail.

Partie expérimentale

I

PRÉPARATION DES MATIÈRES PREMIÈRES

1° OBTENTION DU PINENE

Nous avons obtenu les pinènes droits et gauches, à partir desquels nous préparons ensuite les acides pinoniques correspondants, par distillation fractionnée des essences de térébenthine dextrogyre et lévogyre.

L'*essence droite* est extraite de la gemme du pin d'Alep ou pin de Jérusalem (*Pinus halepensis*, Conifères) dont l'habitat est le pourtour de la Méditerranée (Grèce, Italie, Provence, Espagne, Algérie). L'essence que nous avons employée provenait des Bouches-du-Rhône (Maison Carme à Auriol).

A sa réception, cette essence accusait une rotation de $\rho = + 38°,8$ sous 1 dm. Nous l'avons rectifiée à la pression atmosphérique, avec une colonne de Vigreux de 20 cm de long, afin d'en séparer les têtes et les queues, constituées presque uniquement par de l'acétate de bornyle et un sesquiterpène. Nous avons ainsi obtenu une fraction de cœur représentant les 4/5 du volume initial, distillant entre 153°,5 et 157°, de rotation $\rho = + 40°,8$. Une deuxième rectification de cette fraction nous a donné les résultats suivants :

		Eb_{760}	ρ (1 dm)
680 g d'essence : Eb = 153,5 à 157 $\rho = +40°8$	100 g	153°,5	+ 41°,23
	160 g	154	+ 41°,60
	300 g	154-155	+ 41°,50
	120 g	156	+ 41°,18

Les fractions centrales de cette deuxième rectification, distillées à nouveau donnent un pinène qui présente une dispersion rotatoire en accord avec les chiffres de M. Darmois (67) :

$\lambda =$	589	579	546	492	436
Trouvé	1	1,048	1,193	1,48	2,01
M. Darmois	1	1,043	1,185	1,51	2,017

Les constantes physiques sont :

$Eb_{760} = 155°$

$d_0^{25} = 0,8671$

$[\alpha]_D = + 48°$

L'*essence gauche*, ou essence de térébenthine de Bordeaux, est extraite de la gemme du pin maritime (Pinus Pinaster, Conifères). Elle contient, d'après Dupont (68), 63 % d'α-pinène pour 26,50 % de β-pinène. A sa réception, cette essence accusait, sous 2 dm, une rotation de $-29°,75$. Nous lui avons fait subir deux rectifications successives, dans les mêmes conditions que l'essence droite.

Nous avons ainsi obtenu, à partir de 2 litres d'essence brute, les fractions suivantes :

	Poids	Eb_{760}	α_D (1 dm)
A	254 g	148°-155°	—30°,80
B	698 g	155°-156°	—31°,70
C	350 g	156°-158°	—32°,80
D	163 g	158°-161°	—29°,60
Queues	178 g		

La fraction A redistillée a donné :

44 g	154°	—31°,40
154 g	154°-155°	—35°,20

La fraction B redistillée a fourni :

68 g	153°-154°	—34°,60
192 g	154°-155°	—35°,15
329 g	155°-155°,5	—34°,25
64 g	155°,5-156°,5	—31°,60

La fraction C redistillée a donné :

44 g	153°-154°	—34°,60
233 g	155°-156°	33°

Enfin la fraction D nous a fourni :

58 g	155°,5-156°,5	—30°,75
103 g	156°,5-158°	—28°,15

Les queues de ces quatre rectifications correspondaient à 174 g.

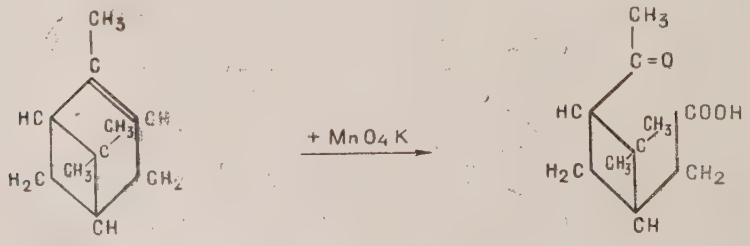
Nos expériences ultérieures ont été exécutées à partir du pinène gauche ayant la plus forte rotation ; il répondait aux constantes physiques suivantes :

$$[\alpha]_D = -35°,15 \qquad d_0^{20} = 0,858 \qquad n_D^{20} = 1,461$$

L'essence racémique a été obtenue par mélange des essences droite et gauche en proportions convenables.

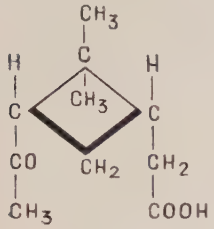
2° PREPARATION DES ACIDES PINONIQUES

L'acide pinonique résulte de l'oxydation du pinène par le permanganate de potassium :



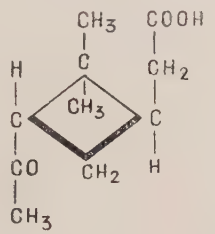
Les conditions expérimentales de cette oxydation ont été mises au point par M. Delepine (69) afin d'obtenir d'emblée un acide pinonique

cis, pur ; l'acide pinonique peut, en effet, comme l'indique sa formule, exister sous les deux formes *cis* et *trans*.



cis

et



trans

L'oxydation a été effectuée de façon identique à partir du pinène droit et du pinène gauche.

Dans un flacon de deux litres, à large ouverture, on introduit successivement :

158 g de MnO_4K
100 g d'eau
1 kg 500 de glace concassée
33 g de $SO_4(NH_4)_2$

On agite de manière à répartir le permanganate d'une façon homogène, puis on ajoute :

68 g de pinène $\left(\frac{M}{2}\right)$.

et porte immédiatement sur la machine à agiter. L'oxydation dure en général une heure et demie. On en vérifie la fin par une touche sur papier filtre qui ne doit pas laisser d'auréole rosée.

On essore le bioxyde de manganèse, le lave à l'eau. On procède, sur la solution aqueuse à laquelle on a joint les eaux de lavage, à l'extraction des *produits neutres* au moyen du chloroforme. On emploie pour cela le quart du volume de la solution aqueuse, en quatre épuisements successifs.

Les extraits chloroformiques ainsi obtenus sont séchés sur SO_4Na_2 et distillés. Après élimination du chloroforme, il reste les produits neutres constitués par de l'hydroxy-pinocamphone [Delepine et Grandperrin (70)].

Après acidification de la solution aqueuse par addition de 132 cm³ de SO_4H_2 au 1/4 et saturation par du chlorure de sodium, on procède à l'extraction des *produits acides*, au moyen du chloroforme (quatre épuisements successifs avec 125 cm³ de $CHCl_3$).

Les extraits chloroformiques obtenus sont lavés une fois avec 20 cm³ d'eau afin d'éliminer les traces de SO_4H_2 qui auraient pu être entraînées, puis séchés sur sulfate de sodium anhydre. Le chloroforme distillé, il reste dans le ballon l'acide pinonique qui cristallise immédiatement par refroidissement.

Nous avons obtenu par oxydation 54 à 56 grammes d'acide actif, ce qui représente environ 60 % du pinène. Le reste du pinène a été oxydé en hydroxypinocamphone dont nous avons obtenu 35 g par opération, ce qui représente l'utilisation presque théorique du pinène.

L'acide racémique, très peu soluble dans l'eau, comparé à ses isomères droit et gauche, précipite directement après l'addition de SO_4H_2 ; on peut le séparer par essorage. On améliore cependant les rendements en procédant encore à une extraction chloroformique.

Il peut y avoir, au cours de l'oxydation, une légère racémisation des produits actifs. Nous avons procédé par suite à une recristallisation dans l'éther des acides obtenus.

Voici, parmi plusieurs autres, un exemple de cristallisation de l'acide droit.

340 g d'acide brut $[\alpha]_D$ = + 80°,4 sont dissous dans 635 cm³ d'éther. On obtient successivement :

Poids	$[\alpha]_D$	F bloc
34 g	+ 94°	69°
58,6	91,8	
29	90,2	
32	88,2	
29,5	84	
30	82	
27	81,7	
20,5	78,9	
31	77,7	
20	71,24	

La recristallisation dans les mêmes conditions de l'acide gauche nous a donné en troisième jet un acide presque pur ayant un pouvoir rotatoire de —92°.

(Les pouvoirs rotatoires ont été pris dans le chloroforme à la concentration de 5 %).

L'acide racémique a été purifié par cristallisation dans l'eau chaude. Nous avons ainsi obtenu l'acide racémique pur F. 105° (Bloc Maquenne).

Solubilités des acides pinoniques (à 15° pour 100 g. de solvant) :

	benzène	éther	eau	acétone
Actif	72,1 g	75,2 g	5,45 g	173 g
Racémique.	1,61 g	4,42 g	0,53 g	27 g

Ces déterminations ont été faites après agitation de six heures dans un thermostat ; filtration et dosage de la partie prélevée par acidimétrie avec la soude 0,1 *n*.

3° PREPARATION DES OXIMES DES ACIDES PINONIQUES ET DE LEURS SELS

A partir des acides à pouvoir rotatoire le plus élevé, nous avons préparé les oximes correspondantes en suivant la technique indiquée par M. Delépine (71).

On dissout dans 20 g d'eau 10 g d'acide *d*-pinonique ; on y ajoute 5,45 g de bicarbonate de potassium, puis 4,15 g de chlorhydrate d'hydroxylamine (1,1 fois la quantité théorique). L'oxime précipite, d'abord sous forme huileuse qui devient rapidement cristalline. On obtient ainsi 10,5 g d'oxime, F. 122° qui, après une recristallisation dans l'éther, fond à 128° (forme β), $[\alpha]_D$ = + 48° (solution éthérée à 8 %).

L'oxime de l'acide gauche obtenue fond à 120°, et, après recristallisation à 128°. Elle présente un pouvoir rotatoire (α_D = —47°).

L'oxime racémique, obtenue de la même manière, fond à 148° et, après une recristallisation dans l'alcool absolu, à 152°.

Comme pour la suite des expériences, il nous était nécessaire de connaître la solubilité de l'oxime racémique, nous avons déterminé cette

solubilité dans l'éther et le chloroforme : nous avons trouvé les chiffres suivants :

Ether ..... 1,5 g pour 100
$CHCl_3$ ..... 5,75 g pour 100

Nous avons préparé également les sels de potassium et de sodium de l'oxime de l'acide pinonique racémique, par neutralisation par HONa *n* ou HOK *n* en présence de phtaléine ; les solubilités de ces sels sont les suivantes :

1° *Sel de sodium :*

Alcool à 95° ..... 1,66 %
Alcool à 90° ..... 2 %
Alcool méthylique ..... 10 %

2° *Sel de potassium :*

Alcool à 95° ..... 4 %
Alcool méthylique ..... 16 %

Ces déterminations ont été effectuées afin de nous permettre le choix du meilleur solvant pour les hydrogénations de ces produits.

4° ESTERS PINONIQUES

Le pinonate d'éthyle a été préparé par Perkin et Simonsen (72) à partir de l'acide huileux, mélange des formes *cis* et *trans* de l'acide pinonique.

Le *dl* pinonate de méthyle a été obtenu par Ostling (73).

Les formes œnantiomorphes pures ne sont pas décrites dans la littérature.

Afin d'obtenir des esters actifs aussi purs que possible, nous avons pris la double précaution de partir d'acides ayant les pouvoirs rotatoires les plus élevés $[\alpha]_D = +92°$ et $[\alpha]_D = -90°$ et d'effectuer l'estérification dans des conditions telles qu'on pouvait espérer que la racémisation serait peu importante.

A. ESTERS ETHYLIQUES.

d-pinonate d'éthyle. — Après plusieurs essais dans lesquels nous avons varié les temps de contact, nous nous sommes arrêté au mode opératoire suivant :

Dans un ballon de 100 cm^3 on introduit :
20 g d'acide pinonique $[\alpha]_D = +92°$.
50 cm^3 d'alcool absolu
X gouttes de SO_4H_2 à 66° B
et laisse en contact pendant 72 heures à 16-18°.

Le mélange, neutralisé par une solution de CO_3Na_2 à 10 % est épuisé à l'éther ; on sèche sur SO_4Na_2 anhydre et distille sous vide. Après élimination de l'éther, on obtient :

14,75 g d'ester, $Eb_{17} = 145°$, soit un rendement de 64 %.

Cet ester donne dans un tube de 1 dm une rotation de $\rho = +65°$. $d_0^{16} = 0.980$ $[\alpha]_D = +66°,32$.

l-pinonate d'éthyle préparé de même, nous a donné, avec le même rendement, la forme lévogyre :

$Eb_{15} = 146°. 147°$.

déviant la lumière polarisée de $\rho = -63°,20$ $d_0^{18} = 0.973$.

$[\alpha]_D = -64°,95$

dl-pinonate d'éthyle. — Dans le cas de la préparation de l'ester racémique, l'action racémisante de la chaleur n'étant plus à craindre, nous

avons adopté, afin d'améliorer les rendements, la méthode azéotropique employée par Barkovsky (74).

Dans un ballon à distiller ordinaire, relié à un réfrigérant descendant on introduit un mélange de 300 g d'alcool éthylique et de 200 g de toluène et dans ce mélange :

1 mol. d'acide à estérifier ;

2,5 cm^3 de ClH concentré ;

50 cm^3 d'alcool éthylique ordinaire.

On chauffe au bain-marie pendant 3 heures, l'azéotrope distille à 76°. Une fois la distillation terminée, on ajoute au mélange préalablement refroidi, 300 g d'alcool éthylique et 200 g de toluène. On chauffe à nouveau jusqu'à ce qu'il ne distille plus rien. Dans le mélange refroidi, on ajoute encore 200 g d'alcool éthylique et 120 g de toluène. On répète une 3e fois l'opération en chauffant toujours jusqu'à la fin de la distillation du mélange azéotropique.

Ce procédé, appliqué à 60 g d'acide *dl* nous a donné 66,7 g d'ester Eb_{14} = 142°, soit un rendement de 95 %.

Nous avons vérifié l'action racémisante de la chaleur en effectuant de la même manière une estérification à chaud de l'acide *d*-pinonique. Opérant sur 1/10 de mol. (18,4 g) nous avons obtenu 19,6 g d'ester :

Eb_{18} = 147°, soit un rendement de 92,4 %.

Mais la rotation polarimétrique de cet ester n'était plus, sous 1 dm que de ρ = +28°,33, au lieu de ρ = +65°.

Le chauffage a donc bien, comme on pouvait s'y attendre, tendance à racémiser le produit.

B. ESTERS METHYLIQUES.

d-pinonate de méthyle. — 10 grammes d'acide pinonique droit sont dissous dans 35 cm^3 de méthanol absolu. On ajoute cinq gouttes de SO_4H_2 concentré et laisse en contact 36 heures. On extrait à l'éther après neutralisation par le carbonate de sodium à 10 %, sèche la solution éthérée et distille.

Nous avons obtenu 7,8 g d'ester, soit un rendement de 78 %.

Eb_{15} = 135-136° d_0^{18} = 0,980 n_D^{30} = 1,4511

$[\alpha]_D$ = + 67°,50

l-pinonate de méthyle, préparé de même, nous a donné avec le même rendement la forme lévogyre.

Eb_{15} = 133-134°.

d_0^{15} = 0,985

$[\alpha]_D$ = —39°,5 (sol. à 10 % dans l'alcool).

dl-pinonate de méthyle. — Toujours de la même manière, à partir de 30 g d'acide racémique, nous avons obtenu 24,8 g d'ester, soit un rendement de 76,8 %.

Eb_{14} = 131°.

C. ESTERS PROPYLIQUES.

d-pinonate de propyle. — 10 g d'acide sont dissous dans 60 cm^3 d'alcool propylique. On ajoute X gouttes de SO_4H_2 concentré et laisse en contact 72 heures. On extrait à l'éther après neutralisation par le carbonate de sodium à 10 %, lave à l'eau et sèche les solutions éthérées et distille. Nous avons obtenu ainsi 7 g d'ester :

Eb_{14} = 153°-155°, soit un rendement de 70 %.

d_0^{16} = 0,965 $[\alpha]_D$ +27°,58.

l-pinonate de propyle. — Préparé de même, nous a donné, avec le même rendement la forme lévogyre.

Eb_{15} = 153°-157°.

d_0^{17} = 0,9643.

$[\alpha]_D$ = —30°.

5° OXIMES DES ESTERS PINONIQUES

Nous avons préparé les oximes-esters en modifiant légèrement le procédé déjà décrit pour la préparation des oximes-acides, eu égard à l'insolubilité des esters dans l'eau.

A. *Oxime du d-pinonate d'éthyle.*

Ester pinonique ρ = + 65°,30	10,6 g M/20
Chlorhydrate d'hydroxylamine	3,81 g M/20 × 1.1.
CO_3KH	5,23 g

On dissout le bicarbonate dans 19 cm³ d'eau, le chlorhydrate d'hydroxylamine dans 10 cm³ d'eau et l'ester dans 35 cm³ d'alcool. On verse la solution d'ester dans la solution du chlorhydrate d'hydroxylamine et agite; la solution est homogène ; on y ajoute peu à peu la solution de CO^3HK ; quelques minutes après, l'oxime se sépare sous forme d'huile, on la décante, la sèche sur SO_4Na_2 et la distille Eb_{10} = 180°. Le rendement est voisin de la théorie, ρ = —7°7 sous 1 dm.

Analyse : N % trouvé 6.05 ; calculé 6.16.

Oxime du l-pinonate d'éthyle. — Préparée de la même manière que l'oxime de l'acide *d*, nous a été donnée avec d'excellents rendements :

Eb_{15} = 185°

$[\alpha]_D$ = + 5° (solution à 5 % dans l'alcool.

B. *Oxime du d-pinonate de méthyle.*

Pinonate de méthyle $[\alpha]_D$ = + 67°,5	9,9 g M/20
Chlorhydrate d'hydroxylamine	3,56 g
CO_3HK	4,65 g

On opère suivant la même technique que pour l'oxime du *d*-pinonate d'éthyle. Rendement voisin de la théorie.

Eb_{11} = 171°-172°

$[\alpha]_D$ = + 2°,5 (solution à 5 % dans l'alcool)

Analyse : N %, trouvé 6,49, calculé 6,57.

Oxime du l-pinonate de méthyle. — Obtenue de la même manière :

Eb_{15} = 172°-173°

$[\alpha]_D$ = - 2°,60 (solution à 5 % dans l'alcool)

C. *Oxime du d-pinonate de propyle.* — Préparée selon la même méthode.

d-pinonate de *n*-propyle $[\alpha]_D$ = + 27°,58.....	11,3 g
Chlorhydrate d'hydroxylamine	4,06 g
CO^3HK	5,31 g

a été obtenue avec d'excellents rendements.

Eb_{14} = 185°
$[\alpha]_D$ = 0° (dans l'alcool à 5 %)

Il faut noter que cette oxime manifeste une activité optique sous une autre longueur d'onde bien qu'elle présente une rotation nulle dans le jaune.

Analyse : N %, trouvé 5,72, calculé 5,80.

Oxime du l-pinonate de propyle.

Eb_{15} = 187°
$[\alpha]_D$ = — 1°,15

II

HYDROGÉNATION DES OXIMES

I. OXIMES DES ACIDES PINONIQUES

A. Hydrogénation par le sodium et l'alcool.

L'oxime de l'acide pinonique *dl* a été hydrogénée en 1930 par Gallas et Montanes (75) ; ces auteurs ont obtenu, à partir d'un pinène fortement isomérisé puisque son pouvoir rotatoire n'était que de $[\alpha]_D = -15°,48$ de l'acide pinonique racémique F : 103°-105° (point de fusion de l'acide racémique pur) ; son oxime fondait à 150°.

L'amine racémique correspondante a été obtenue en appliquant la méthode de réduction décrite par Forster (9) pour la réduction de la camphoroxime. Gallas et Montanes l'ont isolée, seulement à l'état de chlorhydrate (Rt : 30 %), fondant à 260° (déc.).

1° Oxime de l'acide *dl* :

Nous avons repris la technique de Forster pour hydrogéner l'oxime de l'acide *dl pinonique*.

On dissout 12,7 g d'oxime dans 107 g d'alcool isoamylique, soit 140 cm^3 et ajoute peu à peu à la solution portée au voisinage de 80°, 12,20 g de sodium par fractions de 2 g. L'addition dure 13 minutes.

On chauffe à reflux jusqu'à ce que les dernières traces de sodium aient disparu.

Pour terminer, on ajoute encore 20 cm^3 d'alcool isoamylique afin de maintenir en solution, l'alcoolate de sodium. On laisse refroidir et quand la température est descendue à 60°, on ajoute 75 cm^3 d'eau et le même volume de ClH concentré. On agite vivement.

On distille dans un courant de vapeur pour éliminer la totalité de l'alcool amylique, filtre la solution aqueuse pour séparer les résines qui ont pu se former, et évapore à sec la solution aqueuse.

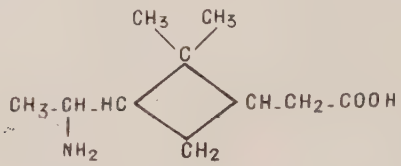
On obtient un mélange de ClNa et de chlorhydrate de l'amine.

On reprend par l'alcool absolu bouillant la masse préalablement desséchée dans le vide.

De l'extrait alcoolique cristallise le chlorhydrate d'amine, qu'une nouvelle recristallisation dans l'eau purifie complètement ; nous avons obtenu ainsi un rendement de 44 % en chlorhydrate F : 260°.

Analyse : Cl calculé : 16,02 %
trouvé : 15,98
Détermination du poids moléculaire par acidimétrie :
Trouvé 222,4 Calculé 221,5

Acide dl amino-éthyl-1-diméthyl-2-2-cyclobutane acétique-3



La base libre est obtenue par action d'une solution aqueuse d'acétate de sodium ajouté en quantité théorique à la solution aqueuse du chlorhydrate.

On évapore au B.M. et termine l'élimination de l'acide acétique formé, dans un dessiccateur à vide contenant de la soude en bâtons. On extrait le résidu sec dans un Soxhlet, avec du benzène ; par concentration de ce solvant, l'amine précipite, F : 316°. Recristallisée dans l'alcool isobutylique, elle fond à 318°.

Analyse N % : trouvé 7,49, calculé 7,56.

Dérivés :

Le *picrate* est obtenu par traitement de l'amine par une solution benzénique d'acide picrique : F : 176° (déc.).

2° Oxime de l'acide *d*.

Nous avons fait ensuite une autre réduction par le sodium en modifiant le mode opératoire, de manière à éliminer l'amine de la solution alcaline.

On dissout 5 g d'oxime provenant de l'acide droit dans 18,4 g d'alcool isoamylique (quantité théorique) et on ajoute 50 cm³ de xylène. On opère la réduction de même que dans le cas précédent avec 4,80 g de sodium. Le mélange refroidi, on ajoute 120 cm³ d'acide ClH *n* (quantité juste nécessaire pour décomposer l'alcoolate de sodium), puis un peu d'eau jusqu'à ce que l'on obtienne deux couches. On décante la solution xylénique de l'amine. Quelques gouttes de cette solution évaporées ont donné un produit blanc F = 112° (amine). Il est permis de penser que cette forme d'amine correspond vraisemblablement à la forme *trans* de l'aminoacide.

Par passage d'un courant de gaz ClH dans la solution xylénique, on obtient le chlorhydrate de l'amine précipité. On le fait recristalliser dans l'eau.

Nous avons obtenu ainsi 4,3 g de chlorhydrate. Ce qui fait un rendement de 77 % en chlorhydrate F = 120°, $[\alpha]^D$ = + 7°,5 dans l'eau.

Analyse N % : trouvé = 6,58, calculé = 6,32.

B. **Hydrogénations catalytiques.**

Nous allons exposer successivement les résultats obtenus dans :

1° L'hydrogénation de l'oxime racémique ;

2° L'hydrogénation de l'oxime droite ;
3° L'hydrogénation de l'oxime gauche.

L'hydrogénation de ces trois oximes a été conduite en présence de catalyseurs différents :

a) Nickel de Raney ;
b) Platine ;
c) Nickel platiné ;

et pour chaque catalyseur dans des milieux différents :

α) Alcoolique.
β) Ammoniacal ;
γ) Acétique.

1° Oxime de l'acide *dl*.

a) *Hydrogénations sur nickel de Raney.*

Nous avons effectué l'hydrogénation de l'oxime *dl* pinonique par catalyse sur nickel de Raney préparée suivant la technique de Délépine et Horeau (76), sous des pressions allant de 50 à 100 atmosphères et à des températures variant de 50 à 80°, dans l'autoclave à agitation, modèle Prolabo.

Voici un exemple de ces hydrogénations :

a) *En milieu alcoolique* :

10 g d'oxime *dl*
210 cm³ d'alcool absolu
5 g de nickel provenant de 15 g d'alliage.

Pression initiale : 100 kg.
Température : 60°.
Durée de l'agitation : 2 h. 30.

Le catalyseur est filtré et rincé à l'alcool absolu. Il est entouré d'un produit blanc, insoluble dans l'acool, que nous examinerons plus loin.

La solution alcoolique est neutralisée par de l'acide chlorhydrique au 1/4 jusqu'à pH = 2, puis distillée afin d'en éliminer l'alcool.

Par concentrations successives, on obtient plusieurs jets de cristaux, le premier jet — 0,250 g — est teinté de vert ; il contient du pinonate de nickel que nous avons pu caractériser par libération de l'acide et réaction du nickel. Le deuxième jet — 0,120 g, le troisième jet, poids : 3,950 g fondent à 260°, point de fusion trouvé précédemment pour le chlorhydrate de l'amine racémique.

Nous avons fait *l'étude du produit accompagnant le catalyseur* : Ce composé blanc, insoluble dans l'alcool à chaud, est soluble dans l'eau chaude. Après plusieurs recristallisations dans ce solvant, nous avons pu isoler 2 g d'un produit azoté : F = 255° (déc.) qui a donné à l'analyse les résultats suivants :

Analyse : N % : 7,14 (calculé pour l'amine : 7,56).

Donc nous pouvons conclure que la majeure partie de l'amine formée reste autour du catalyseur et qu'elle est souillée d'un peu d'amine secondaire, puisque son taux d'azote est un peu faible. Le milieu alcoolique ne convient donc pas aux hydrogénations catalytiques de l'oxime puisque

l'amine formée est insoluble dans l'alcool ; elle se dépose sur le catalyseur, ce qui entraîne un affaiblissement de son activité catalytique.

Nous avons donc essayé un milieu différent.

Nous appuyant sur les considérations générales exposées dans la première partie de ce travail, nous avons effectué ensuite deux hydrogénations, l'une en milieu ammoniacal, l'autre en milieu acide acétique, afin d'éviter la formation d'amine secondaire et l'hydrolyse de l'imine.

β) *En milieu ammoniacal :*

10 gr d'oxime *dl* pinonique sont dissous dans 200 cm³ d'alcool absolu. On ajoute le catalyseur préparé à partir de 15 g d'alliage de Raney. L'autoclave est rempli de gaz ammoniac sec, puis chargé d'hydrogène sous une pression de 50 kg. On porte à 80° et on agite pendant une heure.

Après refroidissement, on ouvre l'autoclave et recueille la liqueur alcoolique par siphonage. On essore le nickel, de même que dans l'expérience précédente, il est mélangé à une poudre blanche, insoluble dans les solvants organiques, soluble dans l'eau chaude. Poids : 0,56 g.

La solution alcoolique est distillée pour en récupérer l'alcool et le résidu desséché dans le vide.

Poids obtenu : 7 g.

On le lave à l'acétone pour éliminer l'acide pinonique pouvant provenir de l'hydrolyse de l'oxime et recristallise dans l'alcool ; on obtient ainsi successivement :

2,4 g de cristaux F = 260° (déc.).

Analyse : N %, trouvé 7,12. Calculé pour l'amine primaire, 7,56.

3,95 g de cristaux F : 240° (mélange d'amine primaire et secondaire).

Analyse : N% =, trouvé 6,33.

Ces cristaux sont insolubles dans $CHCl_3$, le benzène, l'alcool méthylique.

Donc par cette méthode, nous obtenons l'amine primaire directement, mais elle est souillée, comme précédemment, d'un peu d'amine secondaire.

γ) *En milieu acétique :*

10 g d'oxime sont dissous dans 75 cm³ d'acide acétique. On ajoute 5 g de nickel, obtenus par l'attaque par la soude de 15 g d'alliage de Raney, suivant la technique déjà signalée. Après une purge de l'autoclave, nous avons chargé l'appareil sous une pression d'hydrogène de 40 kg, et porté la température à 80°.

Au bout d'une heure et demie d'agitation, on arrête le chauffage.

La solution, séparée du nickel par filtration, est additionnée de ClH jusqu'à pH = 2.

L'acide acétique est éliminé dans le vide ; le résidu desséché est lavé à l'acétone et le chlorhydrate d'amine restant est recristallisé dans l'eau. Nous avons obtenu ainsi 5,15 g de chlorhydrate d'amine, F = 258° (bloc). Rendement : 45,5 %.

Analyse : N % trouvé ; 6,53, calculé : 6,32.

Hydrogénation du sel de K de l'oxime dl pinonique

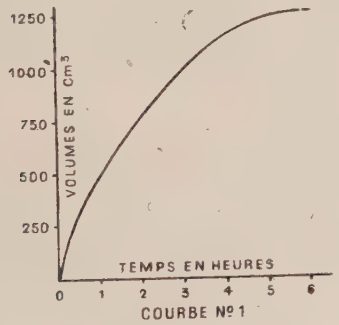
Les rendements en amine obtenus par hydrogénation en milieu acéti-

que ne dépassant pas 45 %, nous avons pensé que le nickel perdait son activité en milieu acide et qu'une hydrogénation en milieu neutre et à froid nous donnerait peut-être de meilleurs résultats. C'est dans ce but que nous nous sommes adressé au sel de potassium de l'oxime *dl* pinonique que nous avons hydrogéné à la *température ordinaire* et à la *pression atmosphérique*.

10 g de sel de K
80 cm³ de méthanol absolu
5 g de nickel (15 g d'alliage).

Description de l'appareil. — L'appareil utilisé se compose d'un ballon à trois tubulures. Par l'une de ces tubulures, le ballon est mis en relation avec une éprouvette à hydrogène. Cette éprouvette est graduée, pour permettre de suivre l'absorption du gaz et elle peut être rechargée à l'aide d'un réservoir contenant plusieurs litres d'hydrogène. La seconde tubulure du ballon sert à l'introduction du composé à transformer et du catalyseur ; la troisième, communiquant avec une trompe à eau, sert à faire le vide dans le ballon. Les diverses parties de l'appareil sont privées d'air par action répétée du vide, puis remplies d'hydrogène. Le ballon à réaction est mis en mouvement au moyen d'un agitateur de GRIGNARD.

Le tableau et la courbe suivants résument la marche de l'hydrogénation :



COURBE Nº 1

Temps	Volumes d'H fixés
10 min.	160 cm³
20 min.	260 cm³
30 min.	340 cm³
1 h.	500 cm³
1 h. 30	660 cm³
2 h.	800 cm³
3 h.	1.040 cm³
4 h.	1.180 cm³
5 h.	1.240 cm³
6 h.	1.280 cm³

La vitesse est figurée par la courbe ci-dessus ; l'hydrogénation s'arrête après fixation de 68 % de la quantité calculée d'hydrogène pour la transformation totale de l'oxime en amine.

Le nickel est essoré, lavé à l'alcool méthylique ; à cet alcool de lavage est jointe la solution principale et le tout neutralisé par ClH au 1/4 jusqu'à pH = 2.

L'alcool méthylique est éliminé au bain-marie. Il se dépose en premier lieu du chlorure de potassium, puis le chlorhydrate d'amine ; on en récolte 4,5 g. On le soumet à une première purification par lavages à l'éther : l'éther enlève de l'acide pinonique F : 102° — poids : 1,200 g.

Le chlorhydrate d'amine est repris par l'alcool à l'ébullition, on obtient ainsi 3,3 g de cristaux F : 261°.

Il s'agit bien du chlorhydrate de l'amine cherchée.

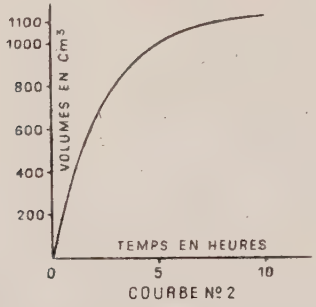
Analyse : N% calculé : 6,32.
N% trouvé : 6,55.

On voit que du point de vue rendement, le sel de potassium ne s'hydrogène pas mieux à la pression atmosphérique que l'acide libre sous pression.

b) *Hydrogénation sur platine.*

Nous avons hydrogéné 5 g d'oxime racémique en milieu acétique sur platine Vavon préparé obligeamment dans le laboratoire du professeur Vavon dans l'appareil décrit précédemment.

La fixation théorique d'hydrogène est obtenue après 10 heures d'agitation.



COURBE N° 2

Temps	Volumes d'H fixés
30 min.	200 cm³
1 h.	400 cm³
2 h.	600 cm³
4 h.	950 cm³
6 h.	1.050 cm³
8 h.	1.090 cm³
10 h.	1.120 cm³

Après addition de la quantité de ClH correspondant à la quantité d'amine primaire théoriquement formée, nous avons distillé l'acide acétique dans le vide. Nous avons ainsi obtenu le chlorhydrate d'amine que nous avons purifié par lavages répétés à l'éther et recristallisation dans l'alcool absolu. Poids : 3,850 g. Rendement : 69 %.

F : 258°.

Analyse : N % : trouvé 6.45, calculé 6.32.

On voit donc que de tous les procédés d'hydrogénation catalytique appliqués à l'oxime de l'acide *dl*, l'hydrogénation sur platine donne les meilleurs rendements en l'amine primaire correspondante.

2° Oxime de l'acide droit.

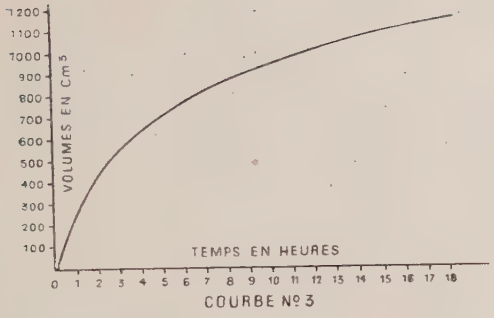
Comme nous voulions éviter l'action racémisante de la chaleur, nous avons essayé d'hydrogéner l'oxime droite à la température et à la pression ordinaires.. Un premier essai nous ayant montré que la vitesse d'hydrogénation était très faible, nous avons, dans une deuxième expérience, employé du *nickel de Raney platiné*, suivant la méthode indiquée par Delépine et Horeau (76). Nous avons procédé comme suit :

10 g d'oxime droite $[\alpha]_D = + 48°$ sont dissous dans 160 cm³ d'alcool absolu. On ajoute à la solution le nickel provenant de 15 g d'alliage de Raney et platiné, en milieu alcalin, avec 0,50 g Cl_4Pt.

Le platinage du nickel s'effectue dans les meilleures conditions en faisant une suspension du catalyseur dans 500 cm³ d'eau.

Dans cette suspension agitée mécaniquement on introduit goutte à goutte l'acide chloroplatinique à l'état de sel de sodium.

Le tableau et la courbe suivants résument la marche de l'hydrogénation. Celle-ci s'arrête après fixation de 52 % de la quantité théorique d'hydrogène.



Temps	Volumes d'H fixés
30 min.	190 cm³
1 h.	290 cm³
2 h.	430 cm³
3 h.	550 cm³
5 h.	700 cm³
7 h.	820 cm³
9 h.	910 cm³
11 h.	1.000 cm³
13 h.	1.050 cm³
15 h.	1.100 cm³
18 h.	1.160 cm³

Le nickel filtré est accompagné, comme dans les cas précédents, d'un produit blanc, insoluble dans l'alcool.

La liqueur alcoolique est additionnée de ClH jusqu'à pH = 2, et concentrée dans le vide. Nous avons obtenu ainsi 13 g d'un produit dont les taux d'azote donnés par l'analyse ne correspondaient pas au chlorhydrate d'amine cherché.

Le reste du produit a été transformé en pinonate d'éthyle. Sa formation peut s'interpréter aisément de la façon suivante : l'oxime pinonique s'hydrogène en premier lieu en imine, mais celle-ci, peu stable, s'hydrolyse à la faveur de l'eau formée au premier stade de l'hydrogénation et redonne l'acide pinonique initial ; celui-ci, au contact de l'alcool absolu, et en présence de nickel, s'estérifie pour donner le pinonate d'éthyle $Eb_{15} = 148°$.

Etude du produit accompagnant le nickel

De même que pour l'hydrogénation de l'oxime racémique, le produit blanc qui se dépose sur le catalyseur n'est pas sensiblement soluble dans les solvants organiques, mais il est soluble dans l'eau chaude, ce qui nous a permis de l'obtenir à l'état pur. Nous avons retiré 2,5 g de produit qui, après une première cristallisation dans l'eau, fond à 292°. C'est une substance azotée, pour laquelle l'analyse a donné les résultats suivants :

Analyse N % = 7,10, calculé pour l'amine : 7,56.

$[\alpha]_D = -22°5$.

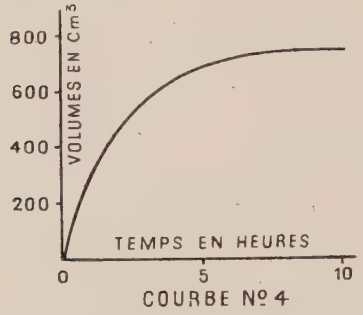
Par addition de ClH jusqu'à pH 2 et évaporation de la solution on obtient un chlorhydrate F = 290° (point de fusion mélangé avec le dérivé précédent : 284°).

Analyse de ce chlorhydrate : N% trouvé : 6,06, calculé pour le chlorhydrate d'amine : 6,32.

Conclusion. — De même que nous l'avions vu au chapitre précédent, pour l'hydrogénation de l'oxime *dl* sous pression, en milieu alcoolique, l'amine primaire provenant de l'oxime droite se dépose sur le catalyseur et elle n'est pas à l'état tout à fait pur, mais est mélangée d'un peu d'amine secondaire.

3° Oxime de l'acide gauche :

Nous avons hydrogéné 5 g d'oxime gauche *sur platine* Vavon, dans 100 cc d'alcool méthylique en présence d'acide chlorhydrique (50 cm³ CH_3OH + 25 cm³ eau + 25 cm³ ClH). La vitesse de l'hydrogénation est figurée par la courbe ci-dessous ; l'hydrogénation s'arrête après 10 heures d'agitation et fixation de 65 % de la quantité théorique d'hydrogène.



COURBE Nº 4

Temps	Volumes d'H fixés
30 min.	200 cm³
1 h.	300 cm³
2 h.	450 cm³
3 h.	580 cm³
5 h.	680 cm³
7 h.	700 cm³
10 h.	730 cm³

On évapore à sec. Après recristallisation dans l'eau, on obtient le chlorhydrate d'amine avec un rendement de 50 %. F : 257° $[\alpha]_D = +12°,50$.

Conclusion sur l'hydrogénation des oximes des acides

Il ressort de ces diverses expériences que les oximes des acides pinoniques s'hydrogènent facilement par l'hydrogène naissant obtenu par action du sodium sur l'alcool isoamylique.

Le mode opératoire qui nous a donné les meilleurs résultats est celui où l'on opère en présence d'un solvant (xylène), de manière à éliminer l'amine de la solution alcaline. Dans cette deuxième opération, l'amine est obtenue avec de très bons rendements (77 %).

Les oximes des acides pinoniques s'hydrogènent bien aussi catalytiquement, soit en présence de nickel de Raney, soit de platine Vavon, mais seulement en milieu acétique ou chlorhydrique. En milieu alcoolique, l'insolubilité dans l'alcool de l'amine formée, qui se dépose au fur et à mesure de sa formation sur le catalyseur, entraîne un affaiblissement de son activité catalytique, d'où diminution des rendements.

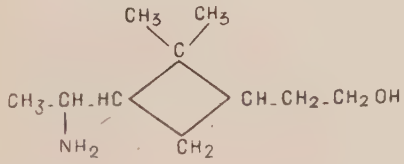
Nous ne saurions trop insister sur l'importance du milieu dans une hydrogénation catalytique.

Il est intéressant de remarquer que l'hydrogénation de l'oxime droite par le sodium conduit à une amine F : 112° dont le chlorhydrate a F : 120° et $[\alpha]_D = +7°,5$, tandis que l'hydrogénation catalytique conduit à l'amine F : 292°, $[\alpha]_D = -22°,5$; chlorhydrate F : 290°. Ces deux formes sont vraisemblablement les isomères *cis* et *trans* de l'amine provenant de l'oxime *d*.

II. OXIMES DES ESTERS PINONIQUES

A. Hydrogénation par le sodium et l'alcool.

L'hydrogénation des oximes des esters des acides pinoniques par le sodium et l'alcool devrait conduire, à la condition de mener l'opération d'une façon brutale, à l'amino-alcool correspondant (réaction de Bouveault et Blanc se surajoutant à l'hydrogénation de l'oxime) :



Nous basant sur les données de Billon (17), nous avons effectué cette réduction sur 1/20 de molécule d'oxime-ester, en employant 24 atomes de sodium par molécule (théorie : 8 atomes) en opérant de la façon suivante :

Dans un ballon d'un litre à large col, surmonté d'un réfrigérant à reflux de haute efficacité, relié à 2 laveurs contenant ClH, on introduit successivement :

Oxime	11,3 g
Alcool absolu	150 cm³
Et, en une seule fois :	
Sodium	27 g

La réaction, très vive au début, se calme assez rapidement ; on chauffe alors au bain-marie pour accélérer la disparition du sodium, et ajoute encore 100 cm³ d'alcool.

Quand tout le sodium a disparu, on ajoute la quantité d'eau nécessaire pour détruire l'alcoolate, et épuise à l'éther.

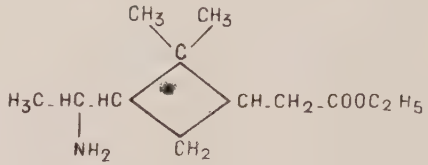
On acidifie l'extrait éthéré avec ClH au 1/10. L'amino-alcool passe dans la couche aqueuse, tandis que l'oxime-ester non transformé reste en solution, ainsi que le céto-ester provenant de son hydrolyse (poids : 0,600 g).

La solution aqueuse évaporée donne : 1,7 g de chlorhydrate, que l'on sépare par cristallisation fractionnée dans l'alcool absolu du chlorure de sodium qui l'accompagne. Le chlorhydrate obtenu est déliquescent. L'analyse n'a pas donné de résultats suffisamment satisfaisants pour établir de façon certaine l'identité du produit avec l'amino-alcool prévu.

B. Par catalyse.

Alors que l'hydrogénation au sodium devait nous conduire directe-

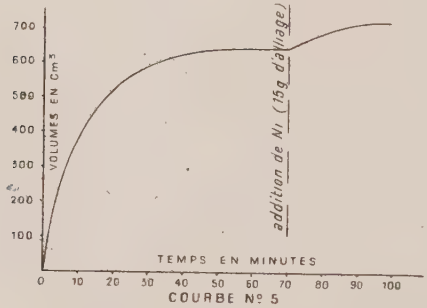
ment à l'aminoalcool, l'hyrogénation catalytique, respectant la fonction ester, nous a fourni l'amino-ester :



1° *Milieu* $(CH_3CO)_2O$:

Oxime du *d* pinonate d'éthyle	11,3 g
Anhydride acétique	50 cm³
Ni venant de	15 gr. d'alliage de Raney

L'hydrogénation a été conduite à la température et à la pression ordinaire.



COURBE N° 5

Temps	Volumes d'H fixés
10 min.	370 cm³
20 min.	530 cm³
30 min.	580 cm³
40 min.	610 cm³
50 min.	630 cm³
60 min.	640 cm³
70 min.	640 cm³
80 min.	690 cm³
100 min.	720 cm³

L'examen de la courbe d'absorption montre que la quantité d'hydrogène fixé ne correspond qu'à 32 % de la quantité théorique nécessaire pour l'hydrogénation totale de la fonction oxime.

Nous pensons que cet arrêt dans l'hydrogénation provient de l'altération du catalyseur par dépôt d'acétate de nickel. En effet, après élimination de l'anhydride acétique par distillation dans le vide, on reprend le résidu par quelques cm³ d'éther anhydre qui précipite l'acétate de nickel. Poids : 4,9 g. La solution éthérée filtrée est séchée sur SO_4Na_2 anhydre et distillée dans le vide. On obtient :

0,8 g Eb_{20} = 120° cristallisant dans le réfrigérant.
4,3 g Eb_{20} = 148°
0,6 g Eb_{20} = 150°-155°.
Résidu : 1,2 g.

La première fraction fond après une recristallisation dans l'alcool bouillant à 79° (bloc) et n'est autre chose que de l'acétamide (point de fusion mélangé : 78°. Il y a donc eu hydrolyse partielle de l'imine, avec régénération du céto-ester et formation d'ammoniac qui, en présence d'anhydride acétique, a donné l'acétamide.

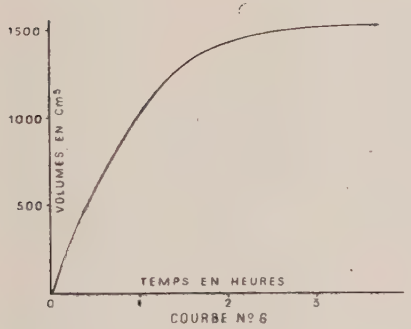
La deuxième fraction correspond au pinonate d'éthyle récupéré.

L'amino-ester ne distille pas et reste dans le résidu. Ce résidu a été conservé et joint au résidu de l'expérience suivante et les deux traités ensemble.

Nous avons effectué une deuxième hydrogénation catalytique sur nickel-platiné, pensant que la protection du catalyseur par le dépôt de platine prolongerait son activité :

Oxime du *d* pinonate d'éthyle : 11,3 g (M/20) ;
Anhydride acétique : 50 cm³ ;
Ni platiné avec 0,2 g de Cl_4Pt en milieu alcalin.

Le tableau et la courbe suivants résument la marche de l'hydrogénation.



Temps	Volumes d'H fixés
10 min.	210 cm³
20 min.	390 cm³
30 min.	530 cm³
1 h.	900 cm³
1 h. 30	1.320 cm³
2 h.	1.430 cm³
2 h. 15	1.470 cm³
3 h. 15	1.500 cm³
3 h. 45	1.520 cm³

L'absorption d'hydrogène s'est arrêtée à 68 % de la quantité théorique d'hydrogène.

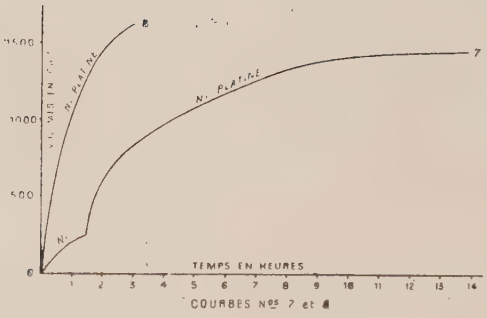
De même que dans l'expérience précédente le catalyseur a été altéré par dépôt d'acétate de nickel, mais cependant beaucoup moins : le platinage du nickel a protégé ce dernier. Après avoir fait le même traitement que dans l'expérience précédente, nous avons obtenu seulement 1,65 g d'acétate de nickel. Nous avons récupéré 1,65 g d'ester non hydrogéné et avions un résidu de 3,6 g.

Ce résidu, joint à celui de l'expérience précédente, a été traité de la façon suivante : On fait bouillir à reflux avec 10 cm³ de ClH au 1/2 pendant 2 h. Après refroidissement, on extrait par 20 cm³ d'éther. Dans la couche éthérée, on caractérise 1,1 g d'acide pinonique par formation de semicarbazone (octaèdres F : 203°). La couche aqueuse est évaporée à sec et, après redissolution dans l'alcool absolu et précipitation par l'éther anhydre, on obtient 1 g de chlorhydrate d'amino-ester F : 198°.

Analyse : N % trouvé 5.40, calculé 5.61

2° *Milieu alcoolique.*

Une première hydrogénation effectuée sur 1/20 de molécule d'oxime en milieu alcoolique au lieu du milieu acétique a conduit à la fixation de 64,5 % d'hydrogène. Comme nous le voyons par la courbe (page 40), cette hydrogénation commencée en présence de nickel, obtenu à partir de 15 g d'alliage, a été continuée en présence de nickel platiné (addition de 5 g d'alliage platiné avec 200 mg de Cl_4Pt) pour accélérer la vitesse de fixation.



Temps	Volumes d'H fixés
10 min.	100 cm³
30 min.	150 cm³
1 h. 30	270 cm³
+ Ni Pté	
1 h. 40	410 cm³
2 h.	600 cm³
3 h.	830 cm³
5 h.	1.080 cm³
7 h.	1.250 cm³
9 h.	1.380 cm³
11 h.	1.400 cm³
13 h.	1.420 cm³
14 h.	1.440 cm³

Nous avons traité différemment le produit hydrogéné en le transformant en chlorhydrate au lieu de le soumettre directement à la distillation. Après élimination de l'alcool par distillation, il cristallise des aiguilles blanches feutrées.

Poids : 3,6 g F : 183°.

Après recristallisation dans l'alcool, le produit fond à 202° (le point de fusion du mélange avec le chlorhydrate de l'amino-ester des préparations précédentes n'est pas abaissé).

Analyse : N % : 5,47. N % théorique : 5,61.

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D$ = — 9°,30.

Une autre hydrogénation effectuée sur 1/20 d'oxime-ester ρ = —1° en présence de nickel de Raney provenant de 15 gr d'alliage platiné en milieu alcalin avec 0,50 g de Cl_4Pt, s'est arrêtée après fixation de 72,6 % de la quantité d'hydrogène théorique, comme le montre l'examen du tableau suivant et de la courbe n° 8.

Temps	Volumes d'H fixés	Temps	Volumes d'H fixés
10 min.	260 cm³	60 min.	1.010 cm³
20 min.	470 cm³	2 h.	1.480 cm³
30 min.	660 cm³	3 h.	1.620 cm³

La solution alcoolique est neutralisée par addition de ClH *n* et distillée pour en éliminer l'alcool. Le chlorhydrate cristallise, on le purifie en le reprenant par l'eau ; il se sépare ainsi, sous forme d'huile, l'oxime-ester non transformée, et le céto-ester régénéré par hydrolyse.

Poids : 2,1 g.

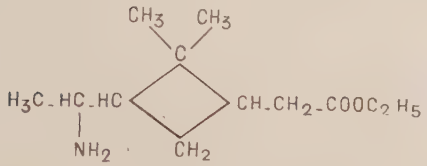
La partie aqueuse est épuisée une fois à l'éther afin de la purifier, puis évaporée au B.-M. ; on obtient ainsi 7,5 g de chlorhydrate sec.

Le produit est recristallisé dans l'alcool absolu afin d'en séparer le chlorure d'ammonium ayant pu prendre naissance par libération d'NH_3 par hydrolyse de l'imine.

Il fond à 202°.

Rendement : 60 %.

Amino-ester dérivé du d-pinonate d'éthyle :



L'amine libre est obtenue à partir du chlorhydrate en solution alcoolique, par neutralisation exacte par la soude alcoolique ; le précipité de ClNa est séparé et la solution alcoolique est évaporée. Après recristallisation dans l'eau, l'amine fond à 301°.

Analyse : N %, trouvé : 6,70, calculé : 6,57.

Dérivés : Le *picrate* de la base est obtenu en solution aqueuse. Il fond avec décomposition à 220°.

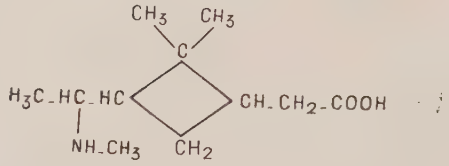
Le *dérivé benzoylé* obtenu par action directe du chlorure de benzoyle sur l'amine, fond à 192°.

Conclusion sur l'hydrogénation des oximes-esters

L'exposé de ces faits montre que l'hydrogénation catalytique des oximes-esters des acides pinoniques donne, avec d'excellents rendements, l'amino-ester cherché, si on effectue la réduction en milieu alcoolique et sur nickel platiné.

Par contre, la réduction au sodium ne nous a pas conduit à l'amino-alcool prévu.

HYDROGÉNATION DES CÉTONES ESTERS EN PRÉSENCE DE MÉTHYLAMINE : PASSAGE DIRECT AU DÉRIVÉ MÉTHYLÉ DE L'AMINE



Un premier essai d'hydrogénation du *dl* pinonate d'éthyle effectué sur nickel de Raney non platiné, n'ayant conduit qu'à la fixation de 33 % de la théorie d'hydrogène, nous avons fait un deuxième essai en employant comme catalyseur du nickel platiné.

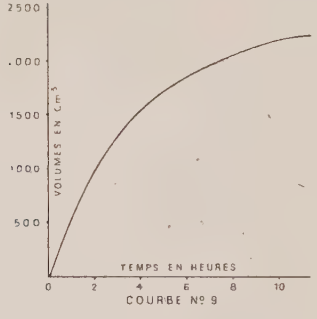
dl pinonate d'éthyle : 21,2 g (1/10 M).

Ni provenant de 30 g d'alliage platiné avec 1 g de Cl_4Pt.

CH_3NH_2 : 5 g.

Alcool : 150 cm^3.

La marche de l'hydrogénation est résumée dans le tableau et la courbe ci-dessous :



Temps	Volumes d'H fixés
10 min.	180 cm^3
20 min.	310 cm^3
30 min.	360 cm^3
1 h. 30	860 cm^3
2 h. 30	1.200 cm^3
3 h. 30	1.430 cm^3
5 h. 30	1.780 cm^3
7 h. 30	1.990 cm^3
9 h. 30	2.130 cm^3
11 h. 30	2.250 cm^3

La quantité d'hydrogène fixé correspond à la quantité théorique, soit 2 litres 24.

Après séparation du nickel, on chauffe au bain-marie pour chasser l'excès de méthylamine et l'alcool puis on acidifie avec ClH *n* et évapore à sec dans le vide.

Le résidu est épuisé à l'éther. On élimine ainsi 2,8 g de céto-ester inchangé.

On obtient alors 23 g de chlorhydrate d'amine purifié fondant à 150°.

Analyse :

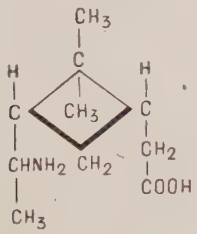
Cl % trouvé : 12,94, calculé : 13,09.

Rendement : 87,45 %.

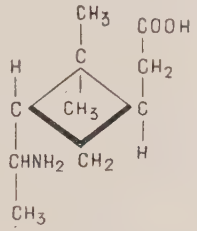
Ce chlorhydrate est déliquescent et doit être conservé en tube scellé.

Conclusions générales

1° En appliquant différentes méthodes d'hydrogénation, nous avons réussi à obtenir, à partir des oximes des acides pinoniques, les deux formes stéréoisomères de l'acide *d* amino-éthyl-1 diméthyl-2-2 cyclobutane acétique 3.



forme cis



forme trans

La forme *cis* est obtenue par hydrogénation catalytique. On peut penser que la proximité des deux groupements carboxyle et amine dans des molécules ainsi formées doit entraîner vraisemblablement une salification interne puisqu'elle conduit à un produit insoluble dans les solvants organiques et soluble seulement dans l'eau et de point de fusion élevé : 292° (forme active).

La forme *trans* est obtenue par la méthode d'hydrogénation au sodium et alcool que nous avons avantageusement modifiée, et qui nous a permis d'atteindre des rendements de 77 %. Le point de fusion de cette forme *trans* est de 112°. On pouvait prévoir qu'une hydrogénation effectuée en milieu aussi fortement alcalin conduirait effectivement à la forme *trans* puisque, dans les mêmes conditions, l'acide pinonique initial est aussi sous la forme *trans* (69), de même que l'acide pinique obtenu par oxydation de cet acide au moyen de l'hypobromite en milieu alcalin est aussi sous la forme *trans* (77 et 78). Par ailleurs, le résultat est en tous points comparable à celui mentionné par Skita (56) qui, par hydrogénation catalytique de l'oxime de la diméthyl-2-4 cyclohexanone obtient, en milieu acide, la forme *cis* de l'amine primaire, tandis que par hydrogénation au sodium (milieu alcalin), il obtient la forme *trans* de la même amine.

2° L'hydrogénation catalytique des oximes met en évidence la fragilité de l'imine intermédiaire qui prend naissance dans ce procédé d'hy-

drogénation. En effet, les rendements en amine obtenus ne dépassent pas 69 % et nous avons pu caractériser dans les produits secondaires, à côté d'ammoniac, l'acide pinonique libre ou son sel de nickel.

Nous pouvons donc conclure d'une part que la présence du cycle butanique entraîne une fragilité relative de la fonction oxime qui régénère partiellement à partir de l'imine intermédiaire, de l'acide pinonique et de l'ammoniaque.

D'autre part, nos résultats sont comparables à ceux obtenus par les auteurs dans l'hydrogénation de la cyclohexanone oxime, le rendement en amine ne dépassant pas 62 % (cf tableau p. 15 et 17). En outre, dans le cas de la diméthyl-cyclohexanone oxime le rendement est encore abaissé et n'est plus que de 50 % (cf tableau p. 17), ce qui conduit à penser que l'introduction des radicaux sur le cycle entraîne une difficulté d'accès de l'hydrogène dans la molécule.

Il en est de même pour l'hydrogénation de la tétraméthyl cétopyrrolidine oxime (cf tableau p. 9) qui ne donne qu'un rendement de 40 %.

Il n'est pas trop osé de conclure que la présence du cycle butanique, tout comme celle du cycle hexanique ou du cycle pyrrolidique surchargés de substituants, ne favorise pas l'hydrogénation d'un groupement oxime voisin.

3° Nous avons par ailleurs préparé les esters des acides pinoniques et les oximes de ces esters sous des formes optiques à peu près pures. L'hydrogénation de ces oximes nous a conduit, avec d'excellents rendements dans le cas du *d*-pinonate d'éthyle, au chlorhydrate de l'amine correspondante. Il y a, comme dans le cas des acides, inversion du pouvoir rotatoire par rapport au pouvoir rotatoire de l'acide pinonique initial, mais cette inversion se produit déjà dans le passage de l'ester à l'oxime.

d-pinonate d'éthyle —> oxime du *d*-pinonate d'éthyle —> amine

$[\alpha]_D$ positif $[\alpha]_D$ négatif $[\alpha]_D$ négatif

4° Enfin, l'obtention de l'amine secondaire méthylée s'est effectuée dans d'excellentes conditions par hydrogénation du *dl* pinonate d'éthyle en présence de méthyl amine, ce qui nous encourage à étendre ces transformations aux différents esters préparés dans la première partie de ce travail et qui feront l'objet d'autres publications.

COMPOSES PREPARES AU COURS DE CE TRAVAIL

(Les composés indiqués en italique n'avaient pas encore été préparés)

Acide *d* pinonique.
Acide *l* pinonique.
Acide *dl* pinonique.
Oxime de l'acide *d* pinonique.
Oxime de l'acide *l* pinonique.
Oxime de l'acide *dl* pinonique.
Sel de K de l'oxime de l'acide dl pinonique.
Sel de Na de l'oxime de l'acide dl pinonique.
Ester éthylique de l'acide d pinonique.
Ester éthylique de l'acide l pinonique.
Ester éthylique de l'acide dl pinonique.
Ester méthylique de l'acide d pinonique.
Ester méthylique de l'acide l pinonique.
Ester méthylique de l'acide *dl* pinonique.
Ester propylique de l'acide d pinonique.
Ester propylique de l'acide l pinonique.
Oxime du d pinonate d'éthyle.
Oxime du l pinonate d'éthyle.
Oxime du dl pinonate d'éthyle.
Oxime du d pinonate de méthyle.
Oxime du l pinonate de méthyle.
Oxime du d pinonate de propyle.
Oxime du l pinonate de propyle.
Acide dl amino éthyl-1- dimethyl-2-2 cyclobutane acétique-3.
Chlorhydrate.
Picrate.
Acide d amino éthyl-1 dimethyl-2-2 cyclobutane acétique-3.
Forme cis.
Forme trans.
Chlorhydrate.
Acide l amino éthyl-1-dimethyl-2-2 cyclobutane acétique-3.
Chlorhydrate.
Ester éthylique de l'acide d amino éthyl-1 dimethyl-2-2 cyclobutane acétique-3.
Chlorhydrate.
Picrate.
Dérivé benzoylé.
Chlorhydrate du dérivé N méthylé de l'acide dl amino éthyl-1 dimethyl-2-2 cyclobutane acétique-3.

BIBLIOGRAPHIE

1. Meyer et Janny. — *Ber. dtsch. chem. Ges.* 1882. **15.** 1525 et 2778.
2. Goldschmidt. — *Ber. dtsch. chem. Ges.* 1886. **19.** 3232.
3. Goldschmidt. — *Ber. dtsch. chem. Ges.* 1887. **20.** 728.
4. Goldschmidt et Polonowska. — *Ber. dtsch. chem. Ges.* 1887. **20.** 492.
5. Goldschmidt et Schulthess. — *Ber. dtsch. chem. Ges.* 1887. **20.** 1700.
6. Goldschmidt et Stöcker. — *Ber. dtsch. chem. Ges.* 1891. **24.** 2797.
7. Leuckart et Back. — *Ber. dtsch. chem. Ges.* 1887. **20.** 104.
8. Konovalof. — *Journ. Soc. Phys. Chim. R.* 1901. fasc. 1. **33.** 45.
   Bull. Soc. Chim. France. 1901 **26.** 556.
9. Forster J. — *Chem. Soc.* 1898. **73.** 386.
10. Shozo Yamaguchi. — *Mem. Coll. Sci. Kyoto. Imp. Univ.* 1924. **6.** 62.
    C. A. 1923. **17.** 1456.
11. Wallach. — *Ann.* 1893. **275.** 121.
12. Harries et Tamemasa Haga. — *Ber. dtsch. chem. Ges.* 1899. **32.** 1191.
13. Pauly. — *Ann.* 1902. **322.** 77.
14. Thoms et Mannich. — *Ber. dtsch. chem. Ges.* 1903. **36.** 2554.
15. Bedos. — *Bull. Soc. Chim. France.* 1926. **39.** 688.
16. Sommelet. — *Bull. Soc. Chim. France.* 1926. **39.** 581.
17. Billon. — *Ann. Chim.* 1927. **7.** 314.
18. Dippel. — *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas.* 1931. **50.** 525.
19. Suter et Moffett. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1934. **56.** 487.
20. Couturier. — *Ann. Chim.* 1938. **10.** 559.
21. Lipp. — *Ber. dtsch. chem. Ges.* 1941, B **74.** 1.
22. Mazourewitch. — *Journ. Soc. Ch. Russe.* 1926. **57.** 221.
    Bull. Soc. Chim. France. 1925. **37.** 1033.
23. Cerchez et Dumitresco-Colesiu. — *Bull. Soc. Chim. France.* 1934. **1.** 852.
24. Wohl. — *Bull. Soc. Chim. France.* 1935. **2.** 2135.
25. Chao Lun Tseng et Chi Chang. — *Sciences Repts. Natl. Univ. Peking.* 1936. (1).
    3. 19.
    C. A. 1937. **31.** 95.
26. Seishi Takaki et Takeo Ueda. — *J. Pharm. Soc. Japan.* 1938. **58.** 276.
    C. A. 1938. **32.** 5376.
27. Mignonac. — *Bull. Soc. Chim. France.* 1920. **27.** 387.
28. Mignonac. — *Bull. Soc. Chim. France.* 1922. **31.** 235.
29. Braun, Blessing, Zobel. — *Ber. dtsch. chem. Ges.* 1923. **56.** 2. 1988.
30. Winans et Adkins. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1933. **55.** 2051.
31. Mignonac. — *C. R.* 1920. **170.** 936.
32. Mignonac. — *Ann. Chim.* 1934. **2.** 225.
33. Gulewitsch. — *Ber. dtsch. chem. Ges.* 1924. **57.** 1645.
34. Mailhe. — *Bull. Soc. Chim.* 1905. **33.** 962.
    C. R. 1905. **140.** 1691.
    141. 113.
35. Mailhe et Murat. — *Bull. Soc. Chim. France.* 1911. **9.** 464.
36. Mailhe. — *Bull. Soc. Chim. France.* 1914. **15.** 327.
37. Sabatier et Mailhe. — *C. R.* 1914. **158.** 985.
38. Aloy et Brustier. — *Bull. Soc. Chim. France.* 1911. **9.** 734.
39. Amouroux. — *Bull. Soc. Chim. France.* 1911. **9.** 214.
40. Mignonac. — *Brevet Fr.* n° 638.550, février 1928.
41. Mignonac. — *Brevet Fr.* n° 647.090, juillet 1928.
42. Mettelock. — *Thèse Université Strasbourg*, 1928.

43. Vavon et Krajcinovic. — *Bull. Soc. Chim. France.* 1928. **43.** 231.
44. Vavon et Berton. — *Bull. Soc. Chim. France.* 1925. **37.** 296.
45. Vavon et Gallier. — *Bull. Soc. Chim. France.* 1927. **41.** 357.
46. Vavon et Gallier. — *Bull. Soc. Chim. France.* 1927. **41.** 677.
47. Krajcinovic et Vranjican. — *Bull. Soc. Chim. France.* 1933. **53.** 145.
48. Schales. — *Ber. dtsch. chem. Ges.* 1935. **68.** 1943.
49. Yozo Nakamura. — *J. Chem. Soc. Japan.* 1940. **61.** 1051.
C. A. 1943. **37.** 377.
50. Kindler, Peschke et Brandt. — *Ber. dtsch. chem. Ges.* 1935. **68.** 2241.
51. Paal et Gerum. — *Ber. dtsch. chem. Ges.* 1909. **42.** 1553.
52. Vassiljew. — *Ber. dtsch. chem. Ges.* 1927. **60.** 1122.
53. Gulewitsch. — *Ber. dtsch. chem. Ges.* 1924. **57.** 1645.
Ber. dtsch. chem. Ges. 1925. **58.** 798.
54. Winans et Adkins. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1933. **55.** 2051.
55. Paul. — *Bull. Soc. Chim. France.* 1937. **4.** 1121.
56. Skita. — *Ann.* 1922. **427.** 255.
57. Frejka et Zahloya. — *Coll. trav. chim. Tchécoslovaquie.* 1929. **1.** 173.
Bull. Soc. Chim. France. 1929. **46.** 1332.
58. Jones et Major. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1930. **52.** 669.
59. Alder, Stein et Rickert. — *Ann.* 1936. **525.** 221.
60. Schemin et Herbst. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1938. **60.** 51.
61. Rosenmund et Pfankuch. — *Ber. dtsch. chem. Ges.* 1923. **56.** 2258.
62. Walter H. Hartung. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1928. **50.** 3370.
63. Tafel et Pfeffermann. — *Ber. dtsch chem. Ges.* 1902. **35.** 1510.
64. Masayoshi Ishibashi. — *Mem. Coll. Sci. Kyoto. Imp. Univ.* 1923. **7.** 39.
C. A. 1924. **18.** 631.
Trans. Am. Electro. chem. Soc. 1924. **45.**
C. A. 1924. **18.** 1616.
65. Masayoshi Ishibashi. — *Mem. Coll. Sci. Kyoto. Imp. Univ.* 1925. **8.** A 37.
C. A. 1926. **20.** 41.
66. Harlay. — *Pharm. Gallica Acta.* 1944. **1.** 15.
67. Darmois. — *Thèse. Sciences. Paris* 1910.
68. Dupont. — *Chimie Industrie* 1922. **8.** 549.
69. Delepine. — *Congrès des Soc. Savantes*, 1927. Paris.
70. Delepine et Grandperrin. — *Congrès Soc. Savantes*, 1932, Paris.
71. Delepine. — *Bull. Soc. Chim. France.* 1936. **3.** 1369.
72. Perkin, Simonsen. — *J. Chem. Soc.* 1909. **95.** 1174.
73. Ostling. — *J. chem. Soc.* 1912. **101.** 474.
74. Barkovsky. — *Ann. Chim.* 1944. **19.** 489.
75. Gallas et Montanes. — *Ann. esp. Fisica. Quim.* 1930. **28.** 1163.
76. Delepine et Horeau. — *Bull. Soc. Chim. France.* 1937. **4.** 31.
77. Grandperrin. — *Thèse Pharmacie Paris* 1935.
78. Guha. — *Ber dtsch. chem. Ges.* 1937. **70.** 736.

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITION DONNÉE PAR LA FACULTÉ

Connaissances actuelles relativement à la structure de la pénicilline et à sa synthèse

---

Vu : *Le Président de la Thèse,*
M. SOMMELET.

Vu : *Le Doyen de la Faculté de Pharmacie,*
R. FABRE.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

Imp. Tancrède, Paris - 31.1080